

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Synthese polycyclischer Stickstoffheterocyclen und
cyclischer α -Aminocarbonsäuren ausgehend von
4,4-disubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen**



Cornelia Elisabeth Schmaunz

aus

Landshut, Deutschland

2012

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner betreut.

Eidesstattliche Versicherung

Diese Dissertation wurde eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, 13.07.2012

.....

(Cornelia Elisabeth Schmaunz)

Dissertation eingereicht am 13.07.2012

1. Gutachter: Prof. Dr. Klaus T. Wanner

2. Gutachter: Prof. Dr. Franz Bracher

Mündliche Prüfung am 17.08.2012

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Mai 2006 bis Juli 2012 am Department für Pharmazie – Zentrum für Pharmaforschung – der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner

Für die vorzügliche Betreuung und Förderung meiner Arbeit sowie für die hervorragenden Forschungsbedingungen danke ich Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner sehr herzlich.

Herrn Prof. Dr. Franz Bracher danke ich herzlich für die Übernahme des Koreferats.

Mein Dank gilt allen aktuellen und ehemaligen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises: Gerd Bauschke, Stefanie Berling, Dr. Markus Betz, Dr. Jan Bräckow, Markus Daerr, Dalia Das, Tobias Deml, Silke Duensing-Kropp, Dr. Michael Felkel, Tanja Franz, Ljiljana Galogaza, Dr. Peter Gebauer, Dr. Klaus Görler, Stefanie Grimm, Dr. Anetta Halajewska-Wosik, Katharina Heimberger, Dr. Marielle Hess, Dr. Georg Höfner, Anne Kärtner, Tim Hellenbrand, Felix Kern, Dr. Patricia Klemann, Toni Lutz, Dr. Marc Marull, Sarah Menke, Birgitt Mitterreiter, Dr. Jörg Pabel, Prof. Dr. Franz Paintner, Keum-Ja Pankau, Dr. Marilena Petrera, Susanne Petz, Maria Polley, Gabriele Quandt, Dr. Thejavathi Renukappa-Gutke, Andreas Schmeller, Florian Schmid, Roland Schmid, Sebastian Schmitt, Dr. Friederike Schwarzer, Monika Simon, Dr. Soňa Šimonyiová, Dr. Christian Sperger, Dr. Tobias Steffan, Pinar Varol, Dr. Thomas Wein, Dr. Christine Zepperitz, Elisabeth Zoller. Ich danke den studentischen Hilfskräften für ihre engagierte Unterstützung im Labor. Mein besonderer Dank für ihre Hilfsbereitschaft, ihren fachlichen Rat und für die freundschaftliche Atmosphäre gilt meinen Laborkollegen Ludwig Angermeier, Dr. Eva Schremmer, Miriam Sindelar und meiner Kollegin im Schreibraum, Susanne Maison.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilung Dr. Lars Allmendinger, Herrn A. Andres, Frau W. Bogatsch, Herrn R. Eicher, Frau C. Glas, Frau U. Groß, Frau G. Käser, Herrn Dr. H. Lerche und Dr. W. Spahl danke ich für die zuverlässige Aufnahme der zahlreichen NMR- und Massenspektren, für die Anfertigung von Elementaranalysen und die Aufnahme von Hochauflösenden Massenspektren. Für die Anfertigung von Röntgenstrukturanalysen möchte ich Herrn Dr. Peter Mayer sehr herzlich danken.

Meiner Familie und meinen Freunden besonders meinen Eltern, Schwiegereltern in spe, meinen Geschwistern Sandra, Andreas und Margit sowie meinem Freund Christian danke ich sehr für ihre Unterstützung, Motivation und ihr Verständnis.

Für meine Familie und Freunde

When I was 5 years old, my mother always told me that happiness was the key to life. When I went to school, they asked me what I wanted to be when I grew up. I wrote down „happy“. They told me I didn't understand the assignment, and I told them they didn't understand life.

John Lennon

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Bioaktive Stickstoffheterocyclen	1
1.2	1,4-Dihydropyridine	3
2	Kenntnisstand	5
2.1	<i>N</i> -silylgeschützte 1,4-Dihydropyridine	5
2.2	Piperidin-2-carbonitrile, Piperidin-2,6-dicarbonitrile und deren α -Amino-carbonsäurederivate	9
2.3	Indolizidin-Alkaloide und deren Darstellung über Heck-Reaktionen . . .	14
2.4	2-Azabicyclo[2.2.2]octane und deren Darstellung über Diels-Alder-Cy-clisierungen	18
2.5	7,8-Benzomorphane	23
3	Zielsetzung	29
3.1	Entwicklung einer Methode zur Darstellung cyclischer α -Aminocarbon-säuren	29
3.2	Entwicklung von Methoden zur Darstellung polycyclischer Stickstoff-heterocyclen	30
4	Theoretischer Teil	33
4.1	Synthese 4-substituierter Pyridine und 4,4-disubstituierter 1,4-Dihy-dropyridine	33
4.2	Darstellung cyclischer α -Aminonitrile und deren Hydrolyse zu α -Amino-carbonsäuren	38

4.2.1	Darstellung von 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitrilen und Piperidin-2,6-dicarbonitrilen	39
4.2.1.1	Darstellung entschützter Piperidin-2,6-dicarbonitrile	39
4.2.1.2	Darstellung des <i>N</i> -silylgeschützten 4,4-Diethyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carbonitrils 189 und 4,4-Diethylpiperidin-2,6-dicarbonitrils 190	40
4.2.1.3	Darstellung des <i>N</i> -silylgeschützten 4,4-Dibenzyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carbonitrils 191 und 4,4-Dibenzylpiperidin-2,6-dicarbonitrils 192	45
4.2.1.4	Darstellung des <i>N</i> -silylgeschützten 4,4-Bis(2-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carbonitrils 193 und 4,4-Bis(2-phenylethyl)piperidin-2,6-dicarbonitrils 194	48
4.2.1.5	Austausch der <i>N</i> -Silylgruppe durch einen <i>N</i> -Acetylrest	51
4.2.1.6	Synthese entschützter Piperidin-2-carbonitrile	53
4.2.2	Hydrolyse der α -Aminonitrile zu α -Aminocarbonsäuren	53
4.3	Darstellung 2,2-disubstituierter Pyrido- und 1,10b-Dihydropyrido-[2,1- <i>a</i>]isoindol-6(2 <i>H</i>)-one	56
4.3.1	Darstellung 4,4-disubstituierter <i>N</i> -(2-Iodobenzoyl)-1,4-dihydropyridine	57
4.3.2	Darstellung 2,2-disubstituierter Pyrido[2,1- <i>a</i>]isoindol-6(2 <i>H</i>)-one	57
4.3.3	Darstellung 2,2-disubstituierter 1,10b-Dihydropyrido[2,1- <i>a</i>]isoindol-6(2 <i>H</i>)-one	60
4.4	Synthese 5,5-disubstituierter 2-Azabicyclo[2.2.2]octane	62
4.4.1	Intermolekulare [4+2]-Cyclisierung von 1,4-Dihydropyridinen mit Alkenen	63
4.4.1.1	Optimierung der Reaktion unter Verwendung von Cyclopentadien als Dienophil	63
4.4.1.2	Darstellung 10,10-disubstituierter 8-Azatricyclo-[5.2.2.0 ^{2,6}]undeca-3,8-diene	68

4.4.1.3	Säurekatalysierte Umsetzung von 1,4-Dihydropyridinen mit Furan	69
4.4.2	Intramolekulare [4+2]-Cyclisierung von 4-Allyl-1,4-dihydropyridinen	75
4.4.3	Intramolekulare S_EAr -Reaktion 5,5-disubstituierter 2-Azabicyclo[2.2.2]octane	78
4.5	Darstellung 5-substituierter 7,8-Benzomorphone aus 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridinen	81
4.5.1	Optimierung der Reaktion	81
4.5.2	Darstellung <i>N</i> -acetylgeschützter 1,4-Dihydropyridine	89
4.5.3	Synthese 5-substituierter <i>N</i> -Acetyl-7,8-benzomorphone	91
4.5.3.1	Intramolekulare S_EAr -Reaktion von <i>N</i> -Acetyl-1,4-dihydropyridinen zu ungesättigten 7,8-Benzomorphanen	91
4.5.3.2	Reduktion der ungesättigten <i>N</i> -Acetyl-7,8-benzomorphone	93
4.5.3.3	Cyclisierung des <i>N</i> -acetylierten 4,4-Bis(4-fluorbenzyl)-1,4-dihydropyridins 270	94
4.5.3.4	Cyclisierung des 1-Acetyl-4,4-dibenzyl-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäureethylesters (276)	98
4.5.3.5	Spektroskopische Untersuchung der Amidkonformationen	102
4.5.4	Synthese entschützter 5-substituierter 7,8-Benzomorphone	107
4.5.4.1	Darstellung entschützter ungesättigter 7,8-Benzomorphone	107
4.5.4.2	Darstellung 5-substituierter 7,8-Benzomorphanhydrochloride	112

6	Experimenteller Teil	127
6.1	Allgemeine Angaben	127
6.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	130
6.3	Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen	137
7	Formelverzeichnis	257
8	Abkürzungsverzeichnis	263
9	Anhang	267
9.1	Röntgenstruktur von 11,11-Dibenzyl-4-ethoxy-3-oxa-9-azatricyclo- [5.2.2.0 ^{2,6}]undeca-8-en (238)	267
9.2	Röntgenstruktur von 1-Benzyl-4-azatricyclo[3.3.1.0 ^{2,7}]non-3-en (248) .	276
9.3	Röntgenstruktur von 1-[8-Benzyl-12-aza-10(1,2)-benzenatetracyclo- [6.4.1.0 ^{2,6} .0 ^{7,11}]tridecaphan-4-en-12-yl]ethanon (256)	282
	Literaturverzeichnis	291

1 Einleitung

Die Entwicklung neuer Wirkstoffe ist ein Kernthema der Pharmazeutischen Chemie. Für die Suche nach potenten und möglichst selektiv wirkenden Substanzen spielt die Verwendung von Leitstrukturen in der modernen Pharmaforschung eine wichtige Rolle. Als Leitstrukturen werden Substanzen bezeichnet, die bereits eine bestimmte erwünschte biologische Wirkung zeigen, jedoch im Hinblick auf ihre pharmakologischen Eigenschaften z. B. Wirkstärke oder Selektivität der Wirkung verbesserungsfähig sind. So dienen viele biologisch aktive Naturstoffe als Leitstrukturen, die z. T. selbst als Arzneimittel Verwendung finden, wie Morphin, Codein, Papaverin, Ephedrin oder Digoxin.¹ Die Identifizierung potentieller Wirkstoffe aus natürlichen Quellen spielt dementsprechend in der Arzneimittelforschung eine wichtige Rolle.

1.1 Bioaktive Stickstoffheterocyclen

Stickstoffheterocyclen sind wichtige bioaktive Strukturelemente, die sich in unterschiedlichen Ringgrößen in einer Vielzahl von Naturstoffen und Pharmaka finden. Zu den bekanntesten Wirkstoffen mit einem stickstoffhaltigen, siebengliedrigen Ringssystem gehört z. B. Diazepam (**1**), das als allosterischer Modulator des GABA-Rezeptors wirkt und u. a. zur Behandlung von Angstzuständen, in der Therapie epileptischer Anfälle und als Schlafmittel eingesetzt wird.² Diazepam gehört zur Gruppe der Benzodiazepine, die auch heute noch zu den am weitest verbreiteten Arzneimitteln zählen.¹ Ein prominentes Alkaloid ist (-)-Nicotin (**2**), das u. a. durch die Freisetzung der Catecholamine Noradrenalin und Dopamin zu erhöhter Aufmerksamkeit und gesteigertem Wohlbefinden führt.^{3,4} Unter den Stickstoffheterocyclen

kommt den sechsgliedrigen Ringen eine besondere Bedeutung zu. Sie finden sich in vielen biologisch aktiven Substanzen, die z. T. ein breitgefächertes biologisches Wirkspektrum besitzen. Das aus der Chinarinde isolierte (-)-Chinin (**3**) etwa war lange Zeit der einzige Antimalaria-Wirkstoff. Trotz seiner erheblichen Nebenwirkungen findet es auch heute noch Anwendung zur Behandlung resistenter Malariakeime, insbesondere der *Malaria tropica*, der gefährlichsten aller Malariaformen.^{1,3} Haloperidol (**4**) stellt ein hochpotentes Neuroleptikum dar und entfaltet seine Wirkung bevorzugt über einen Antagonismus an Dopamin-D₂-Rezeptoren. Es wird u. a. zur Behandlung von Schizophrenie verwendet.^{1,5} Ein weiteres Beispiel für einen Piperidinring enthaltenden, vielbeachteten Wirkstoff ist Morphin (**5**), das 1806 von dem Apothekergehilfen Friedrich Wilhelm Adam Sertürner aus dem Schlafmohn isoliert und nach Morpheus, dem griechischen Gott des Traumes benannt wurde.¹ Morphin (**5**) stellt eines der stärksten bekannten natürlichen Analgetika dar, weist aber neben der gewünschten Analgesie auch erhebliche Nebenwirkungen auf, wie etwa ein hohes Suchtpotential. Aus diesen Gründen wurde und wird auch heute noch Morphin (**5**) auf der Suche nach analogen, aber nebenwirkungsärmeren Schmerzmitteln in vielfältiger Weise modifiziert.^{1,6}

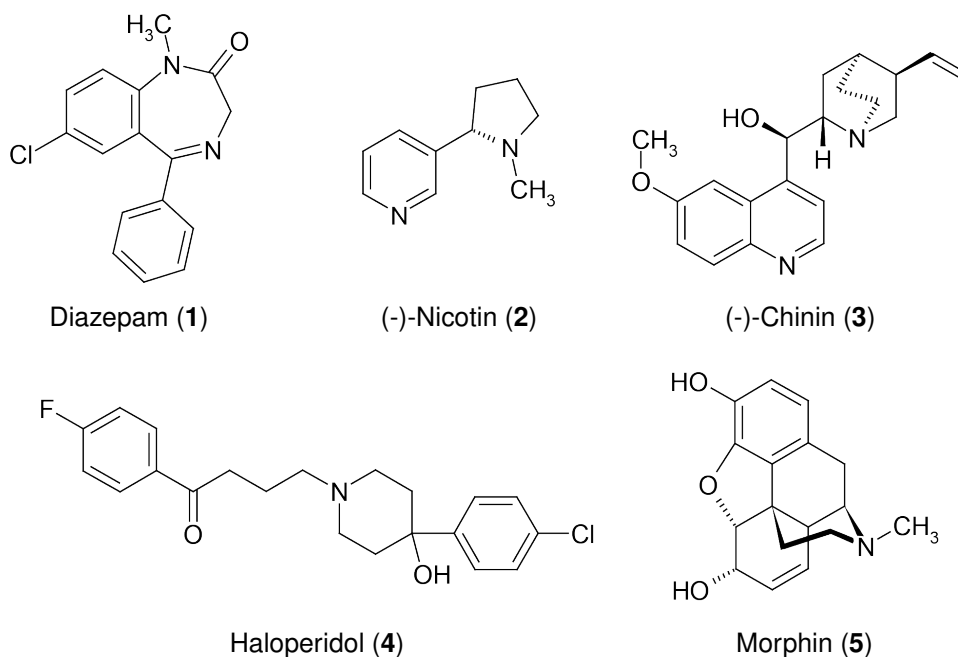


Abb. 1 Beispiele für Stickstoffheterocyclen in Naturstoffen und Pharmaka

1.2 1,4-Dihydropyridine

Die Erfolgsgeschichte der Substanzklasse der 4-substituierten 1,4-Dihydropyridine als Arzneistoff begann im Jahr 1975 mit der Markteinführung des lichtempfindlichen Nifedipins (**6**) als Calciumkanalblocker zur Therapie von Angina pectoris.⁷ Bis heute haben die 1,4-Dihydropyridine ihre Bedeutung in der Behandlung arterieller Hypertonie nicht verloren. Für einige Indikationen, wie die Therapie nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung gibt es nach wie vor keine Alternative zu diesen Calciumkanalblockern.⁸ Nimodipin (**7**) kommt auch in der Demenztherapie zum Einsatz, seine Wirksamkeit ist allerdings noch umstritten.^{9,10} Durch geeignete Modifikationen der 1,4-Dihydropyridin-Substruktur, etwa durch Ersatz einer Esterfunktion durch eine Nitrogruppe, kann die calciumkanalblockierende Wirkung auch umgekehrt werden. Als Prototyp dieser Klasse von Calciumkanal-Agonisten gilt Bay K 8644 (**8**).⁷ Zudem gibt es 1,4-Dihydropyridinderivate, die nicht am Calciumkanal angreifen, sondern z. B. als PAF-Rezeptor-Antagonisten^{11,12} oder Cytostatika^{13,14} wirken oder sich als α_{1A} -Adrenozeptor-Antagonisten¹⁵ zur Behandlung der gutartigen prostaticen Hyperplasie bewährt haben.

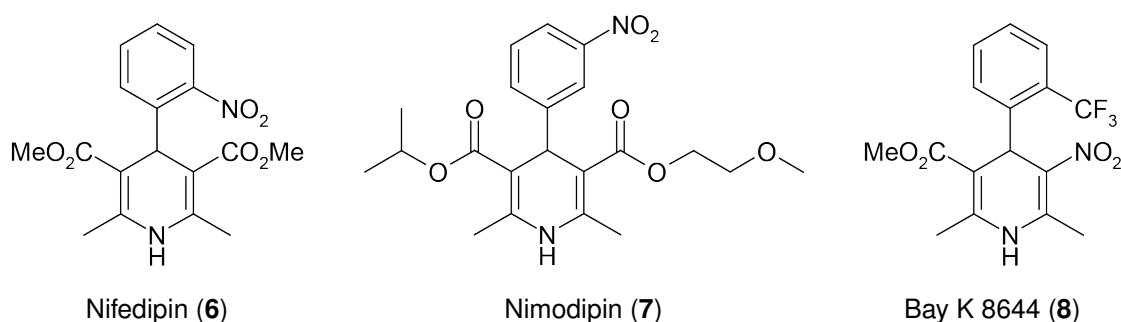
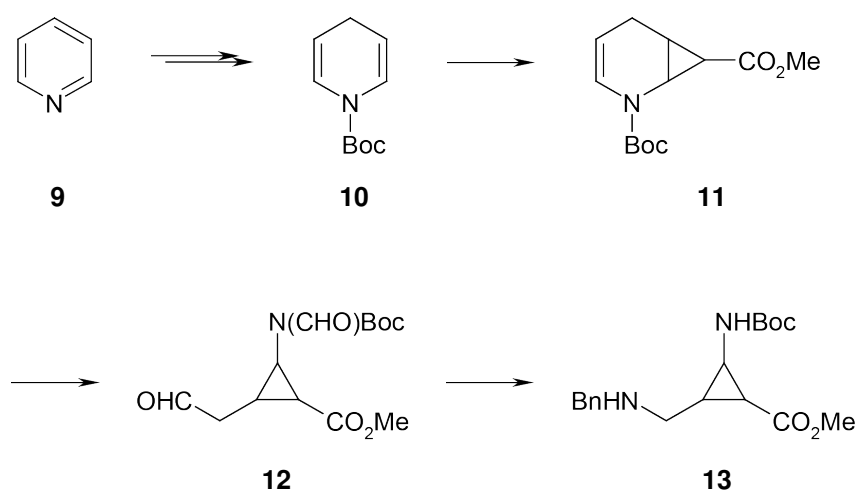


Abb. 2 Biologisch aktive Substanzen mit 1,4-Dihydropyridin-Substruktur

Darüber hinaus sind 1,4-Dihydropyridine nützliche und vielseitige Bausteine in der organischen Synthese. Durch Oxidation lassen sich daraus leicht Pyridinderivate erhalten oder die enthaltene Enaminpartialstruktur kann zur weiteren Funktionalisierung herangezogen werden.

Schema 1 zeigt ein Beispiel für die Verwendung eines 1,4-Dihydropyridins, der Verbindung **10**, für die Synthese eines Aminosäurederivats. Dazu wurde die aus Pyridin (**9**) durch reduktive Alkoxy-carbonylierung zugängliche Verbindung **10** in einer Cyclopropanierungsreaktion unter Verwendung von Methyl-diazoacetat in **11** überführt. Ozonolytische Spaltung der verbleibenden Doppelbindung und anschließende reduktive Aminierung des erhaltenen Aldehyds **12** führten schließlich zu der β -Amino-cyclopropan-carbonsäure *N*-Boc-cyclo-Lys(NHBn)-OMe **13**, einem konformativ stark eingeschränkten β -Aminosäure-Analogon des Lysins.¹⁶

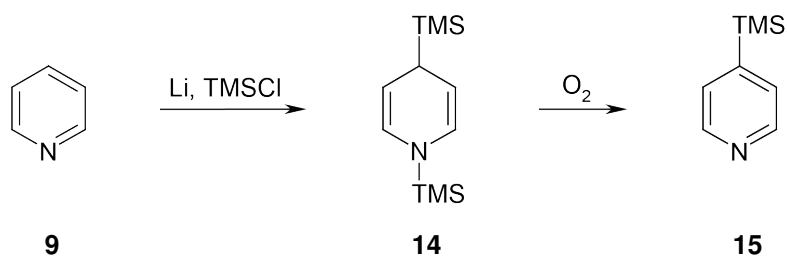


Schema 1 Synthese des Lysin-Analogons *N*-Boc-cyclo-Lys(NHBn)-OMe **13**¹⁶

2 Kenntnisstand

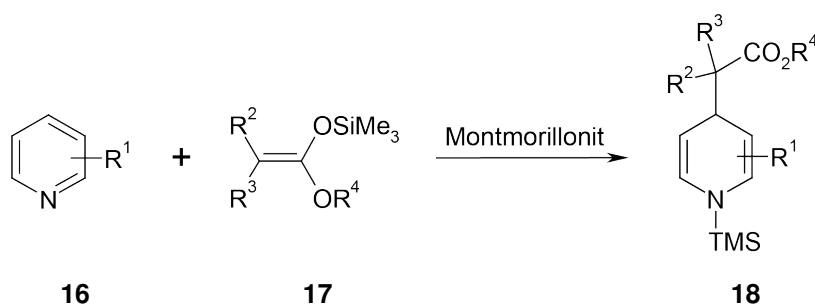
2.1 *N*-silylgeschützte 1,4-Dihydropyridine

Ein frühes Beispiel für die Synthese eines *N*-silylgeschützten 1,4-Dihydropyridins ist eine von Sulzbach vorgestellte Reaktion, bei der durch Umsetzung von Pyridin (**9**) mit Chlortrimethylsilan in Gegenwart von elementarem Lithium das 1,4-Bis(trimethylsilyl)-1,4-dihydropyridin (**14**) dargestellt wurde, das an Luft zu 4-Trimethylsilylpyridin (**15**) oxidiert wurde (Schema 2).¹⁷



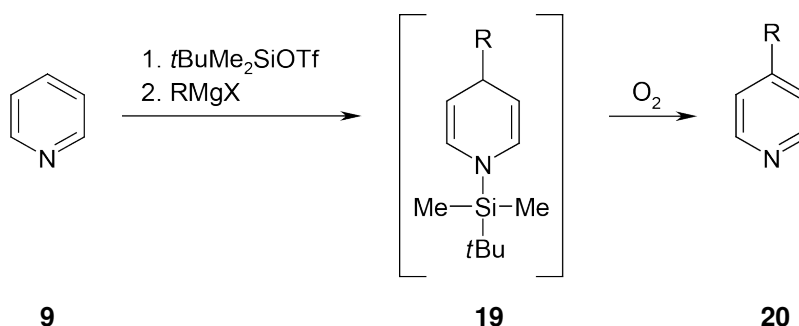
Schema 2 Darstellung von 1,4-Bis(trimethylsilyl)-1,4-dihydropyridin (**14**) und Oxidation zu 4-Trimethylsilylpyridin (**15**) nach Sulzbach¹⁷

Des Weiteren setzten Onaka et al. verschieden substituierte Pyridinderivate **16** in Gegenwart eines sauren Katalysators (Montmorillonit) mit Trimethylsilylketenacetalen **17** zu den entsprechenden *N*-silylgeschützten 4-substituierten 1,4-Dihydropyridinen **18** um (Schema 3).¹⁸



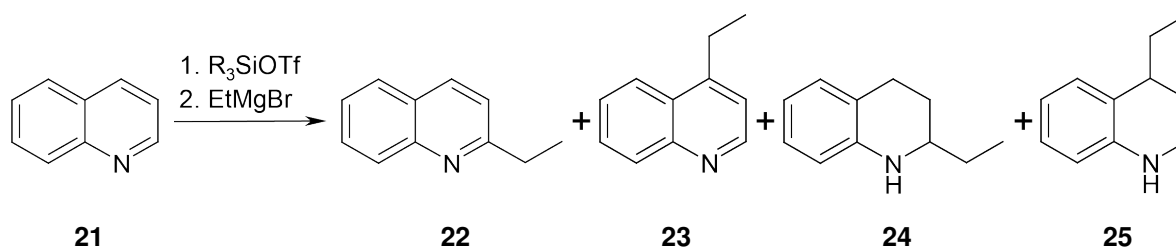
Schema 3 Synthese der *N*-silylgeschützten 4-substituierten 1,4-Dihydropyridinderivate **18** nach Onaka et al.¹⁸

Die regioselektive Alkylierung von intermediär gebildeten *N*-Silylpyridiniumsalzen mit Grignard-Reagenzien wurde von Akiba et al. 1982 beschrieben. Dabei wurde Pyridin (**9**) mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid aktiviert und das entstandene *N*-Silylpyridiniumion mit Alkylmagnesiumhalogeniden unter Bildung der luftempfindlichen Dihydropyridine **19** abgefangen. Oxidation durch Luftsauerstoff lieferte schließlich die 4-substituierten Pyridinderivate **20** (Schema 4).¹⁹



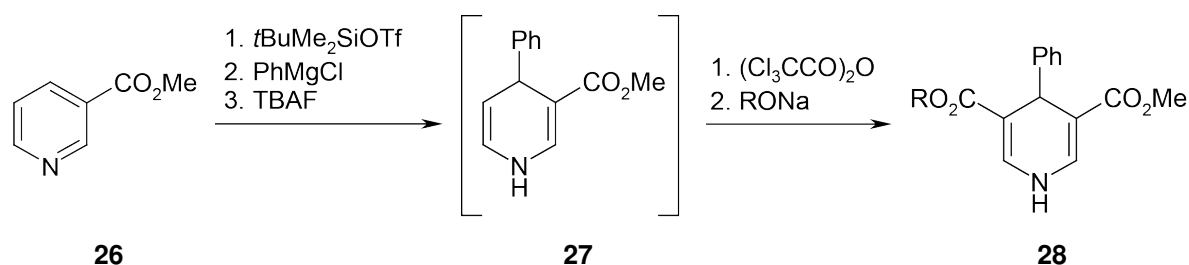
Schema 4 Regioselektive Darstellung 4-substituierter Pyridine **20** nach Akiba et al.¹⁹

In Analogie zu Akiba et al. setzten Mani et al. Chinolin (**21**) mit verschiedenen Trialkylsilyltriflaten zu den entsprechenden *N*-silylierten Chinolinsalzen um, die mit EtMgBr abgefangen wurden. Neben dem 1,2- und 1,4-Dihydrochinolin **22** und **23** bildeten sich überraschenderweise auch die entsprechenden Tetrahydrochinoline **24** und **25**. Diese Beobachtung wurde von den Autoren mit der Annahme einer intermolekularen Redoxreaktion der entstandenen Dihydrochinoline erklärt (Schema 5).²⁰



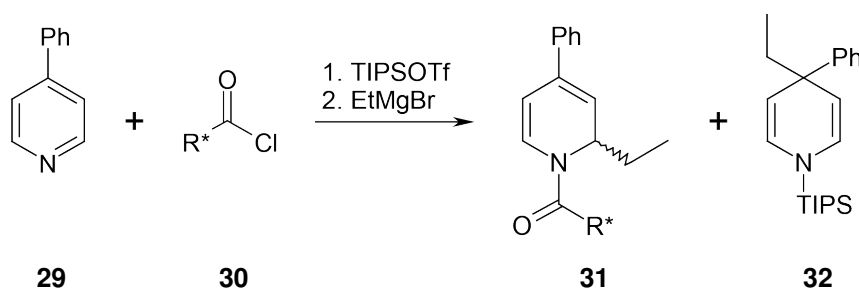
Schema 5 Alkylierung von Chinolin (**21**) nach Aktivierung mit Trialkylsilyltriflaten nach Mani et al.²⁰

Bennasar et al. nutzten *N*-Silylpyridiniumsalze zur Darstellung von 3,5-Diacyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridinen **28**. Dabei wurde Nicotinsäuremethylester (**26**) mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat aktiviert. Durch Zusatz von $PhMgCl$ wurde das wenig stabile 4-Phenyl-1-*tert*-Butyldimethylsilyl-1,4-dihydropyridin gebildet, das mit TBAF zu **27** entschützt und anschließend mit Trichloressigsäureanhydrid weiter umgesetzt wurde. Durch eine Haloform-Reaktion mit Natriummethanolat bzw. -isopropanolat ließen sich schließlich die Hantzschen Dihydropyridine **28** erhalten (Schema 6).²¹



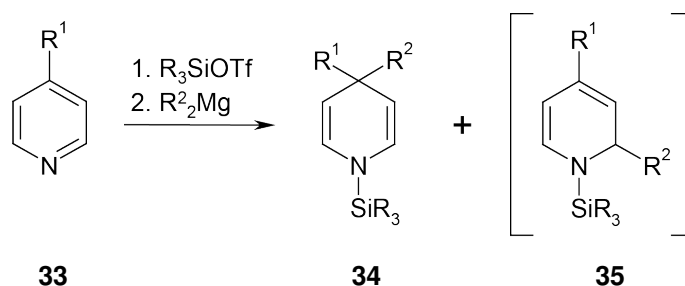
Schema 6 Synthese von Hantzschen Dihydropyridinen durch Abfangreaktionen von *N*-Silylpyridiniumsalzen mit Grignard-Verbindungen nach Bennasar et al.²¹

Die Möglichkeit zur Zweitalkylierung von 4-substituierten Pyridinen durch Organomagnesium-Verbindungen wurde von Bräckow gefunden. Bei der Reaktion von 4-Phenylpyridin (**29**) mit $EtMgBr$ in Gegenwart des chiralen Säurechlorids **30** und von TIPS-Triflat fand er nicht nur 2-Ethyl-4-phenyl-1,2-dihydropyridin **31**, sondern auch 4-Ethyl-4-phenyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**32**) (Schema 7).²²



Schema 7 Alkylierung von *N*-Acylpyridiniumsalzen mit Grignard-Verbindungen unter Zusatz von TIPS-Triflat nach Bräckow²²

In der Folgezeit gelang es ihm diese Nebenreaktion zu einer einfachen und effizienten Methode zur Darstellung 4,4-disubstituierter *N*-silylgeschützter 1,4-Dihydropyridine **34** zu entwickeln. Als besonders geeignet erwies sich, die Pyridinderivate **33** mit Trialkylsilyltriflaten zu aktivieren und sie anschließend mit Dialkylmagnesium-Verbindungen abzufangen (Schema 8). Die Verwendung des sterisch anspruchsvollen TIPS-Triflates hatte dabei den Vorteil, dass die Abfangreaktionen der damit erzeugten *N*-Silylpyridiniumionen mit Nucleophilen mit einer höheren C-4-Selektivität verliefen. Unter Einsatz von Et_2Mg , $i\text{Pr}_2\text{Mg}$, Bu_2Mg , $t\text{Bu}_2\text{Mg}$ und Bn_2Mg als Abfangreagenzien konnte Bräckow auf diese Weise gute bis sehr gute Ausbeuten an Additionsprodukten bei sehr hoher C-4-Selektivität erzielen. Im Gegensatz dazu führte die Verwendung von Me_2Mg , Allyl_2Mg und Ph_2Mg zu den entsprechenden, stark oxidationsempfindlichen *N*-silylgeschützten 2,4-disubstituierten 1,2-Dihydropyridinen **35** als Hauptprodukte.



Schema 8 Zweitalkylierung von 4-substituierten *N*-Silylpyridiniumionen nach Bräckow²²

Das beschriebene Verfahren zur Darstellung *N*-silylgeschützter 4,4-disubstituierter 1,4-Dihydropyridine konnten Bräckow und Sperger zudem erfolgreich auf 4-substituierte Nicotinsäureesterderivate als Ausgangsverbindungen anwenden.^{22,23}

2.2 Piperidin-2-carbonitrile, Piperidin-2,6-dicarbonitrile und deren α -Aminocarbonsäurederivate

Für eine Reihe von α -Aminonitrilen wurde in der Literatur gezeigt, dass die Nitrilgruppe eine wichtige Rolle für die pharmakologische Aktivität der sie enthaltenden Verbindungen spielt.²⁴ So stellen α -Cyanopyrrolidine etwa eine bedeutende Klasse an DPP-IV Inhibitoren dar, zu der auch Vildagliptin gehört, das kürzlich als Medikament zur Behandlung von Typ-2-Diabetes die Zulassung erhielt.^{24,25} Für einige Cathepsin-Inhibitoren, die eine Nitrilgruppe enthalten, konnte zudem nachgewiesen werden, dass diese mit dem Cysteinrest im aktiven Zentrum des Enzyms ein Thioimidat-Addukt bilden.^{24,26,27}

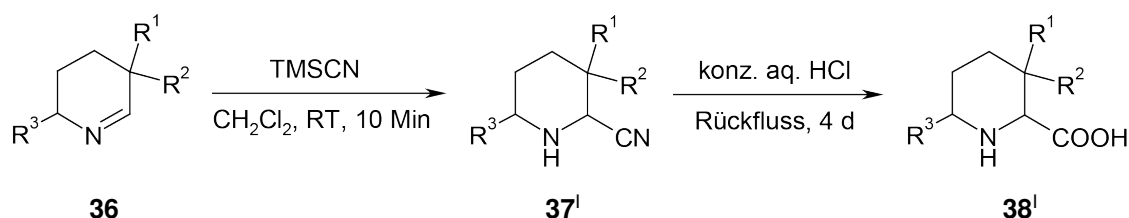
Des Weiteren sind α -Aminonitrile wertvolle Edukte für die Darstellung von α -Aminocarbonsäuren.^{28–31} Dies gilt insbesondere für α -Cyanopiperidine, die sich als nützliche Ausgangsverbindungen für die Synthese konformativ eingeschränkter α -Aminosäurederivate mit Piperidingrundgerüst erwiesen haben. Letztere spielen in der Medizinischen Chemie eine wichtige Rolle. So findet man Pipecolinsäurederivate in zahlreichen Naturstoffen mit beachtlicher biologischer Aktivität, wie etwa in den Immunsuppressiva Tacrolimus (FK506)³² und Sirolimus (Rapamycin)³³ oder in der antibiotischen Antitumor-Verbindung Sandramycin.³⁴ Sie finden aber auch Anwendung als Prolin-Analoga, die anstelle von Prolin in eine Reihe von Peptidomimetika und Peptiden eingeführt wurden, wo sie signifikante Unterschiede in deren Bioaktivität bewirken.^{35–39}

Besonders ein Strukturelement, entsprechend einer 4-substituierten Pipecolinsäure, findet man in einer Vielzahl pharmakologisch bedeutender Verbindungen. Argatroban,^{40,41} das eine 4-methylsubstituierte Pipecolinsäureeinheit enthält, ist beispielsweise ein potenter Thrombin-Inhibitor und das strukturell eng verwandte MNAPPA, das von 4-Phenylpiperidin abgeleitet ist,⁴² wirkt als selektiver Trypsin-Inhibitor. In der Literatur sind auch Beispiele veröffentlicht, in denen Verbindungen diesen Typs als

NMDA-Rezeptor-Antagonisten wirken.^{43–45} Das gilt auch für das Medikament Palinavir, das die HIV-1-Protease inhibiert und zur Behandlung von HIV eingesetzt wird.^{46,47}

Weitere wichtige Verbindungen in diesem Zusammenhang sind Piperidin-2,6-dicarbonsäuren. Dieses Strukturelement ist beispielsweise in Betalainen enthalten, einer Klasse bekannter antioxidativ wirkender Pigmente.^{48,49} Zudem stellen Piperidin-2,6-dicarbonsäurederivate vielseitige Bausteine für die Synthese 2,6-disubstituierter Piperidinderivate dar, wie etwa für das marine Alkaloid Halichlorin⁵⁰ oder für verbrückte Lobelan-Analoga.⁵¹

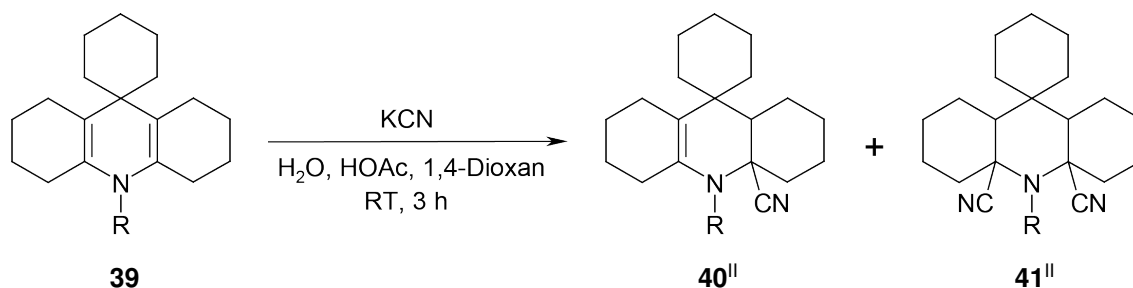
Ein viel verwendetes Verfahren für die Darstellung von Piperidincarbonsäurederivaten geht von 2,3,4,5-Tetrahydropyridinderivaten (z. B. **36**) aus, die in einer Variante der Strecker-Reaktion zunächst in 2-Cyanopiperidine (z. B. **37**^I) überführt werden, um anschließend zu den entsprechenden α -Aminocarbonsäuren (z. B. **38**) hydrolysiert zu werden. Ein repräsentatives Beispiel hierfür ist in Schema 9 dargestellt.²⁸



Schema 9 Darstellung von Pipecolinsäurederivaten **38** aus Tetrahydropyridinen **36** nach Martens et al.²⁸

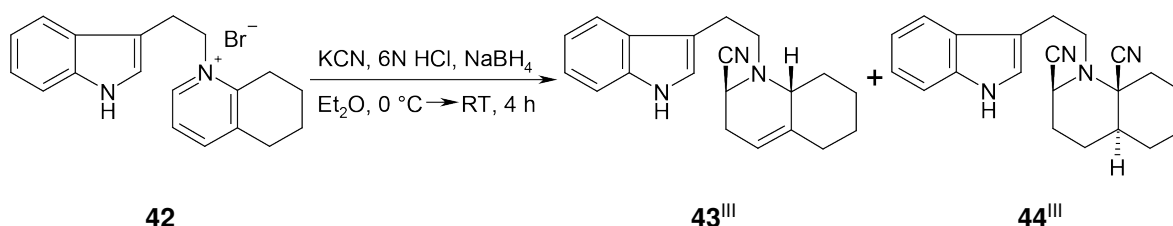
Piperidin-2,6-dicarbonitrile werden häufig durch Reaktion von Glutaraldehyd mit Aminen in Gegenwart von Cyanidionen dargestellt.^{52,53} Die Synthese von Piperidin-2,6-dicarbonitrilen über 1,4-Dihydropyridine wird in der Literatur selten beschrieben. Ein Beispiel ist die von Tilichenko et al. veröffentlichte Hydrocyanierung von Decahydroacridinen **39** zu den 2,6-Dicyanopiperidinderivaten **41**, wobei auch das Monocyanopiperidinderivat **40** mitentsteht (Schema 10).⁵⁴

^I In der angeführten Literatur sind nähere Angaben zum Diastereomerenverhältnis der Verbindungen veröffentlicht.



Schema 10 Darstellung von 2,6-Dicyanopiperidinen durch Hydrocyanierung von Decahydroacridinen nach Tilichenko et al.⁵⁴

Des Weiteren wurde das 2,6-Dicyanopiperidin **44** als Nebenprodukt bei der Reduktion des Pyridiniumsalzes **42** in Gegenwart von Cyanidionen nachgewiesen. Die Reaktion ist im nachfolgenden Schema gezeigt (Schema 11).⁵⁵

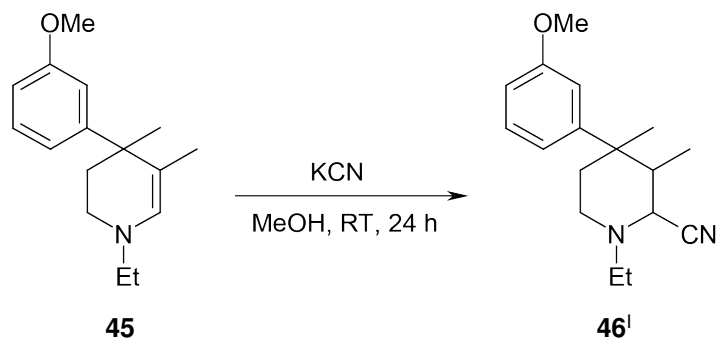


Schema 11 2,6-Dicyanopiperidine als Nebenprodukt bei der Reduktion von Pyridiniumsalzen in Gegenwart von Cyanidionen nach Jokela et al.⁵⁵

Für die Darstellung 4,4-disubstituierter Piperidin-2-carbonitrile und Piperidin-2-carbonsäuren werden in der Literatur nur wenige Beispiele beschrieben. Die Hydrocyanierung des Enamids **45** zum α -Aminonitril **46** mit Kaliumcyanid in Methanol wurde etwa von Mitch veröffentlicht (Schema 12).⁵⁶

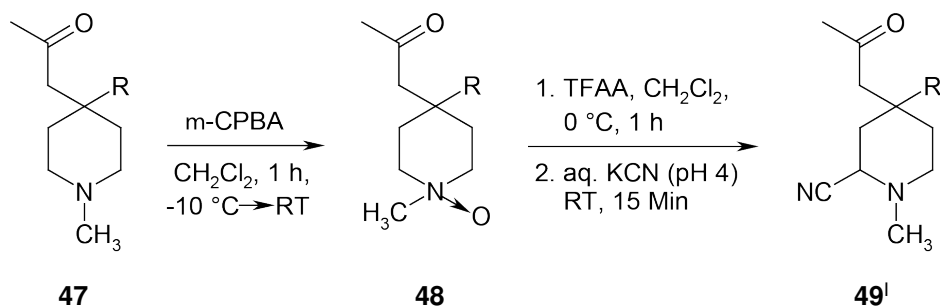
^{II} In der angeführten Literatur sind keine näheren Angaben zur Stereochemie der Verbindungen veröffentlicht.

^{III} Die perspektivisch dargestellten Strukturen liegen als Racemate vor. Die Abbildungen geben nur eines der beiden möglichen Enantiomere wieder.



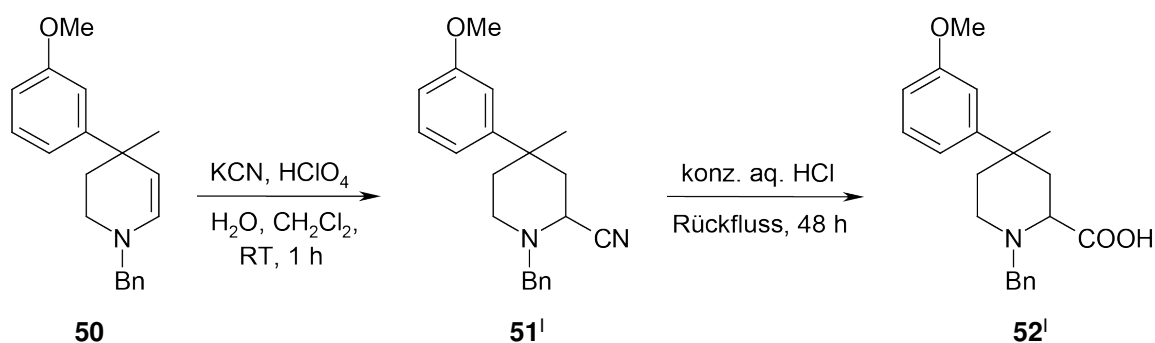
Schema 12 Hydrocyanierung des 1,2,3,4-Tetrahydropyridins **45** nach Mitch⁵⁶

Bosch et al. gelang die Synthese des 2-Cyanopiperidins **49**, indem das 4,4-disubstituierte Piperidin **47** zuerst in die entsprechende *N*-Oxid-Verbindung **48** überführt wurde, die dann in einer modifizierten Polonovski-Reaktion und einer sich anschließenden Addition von Cyanidionen an die intermediär gebildeten Iminiumionen zur Zielverbindung **49** reagierte (Schema 13).⁵⁷



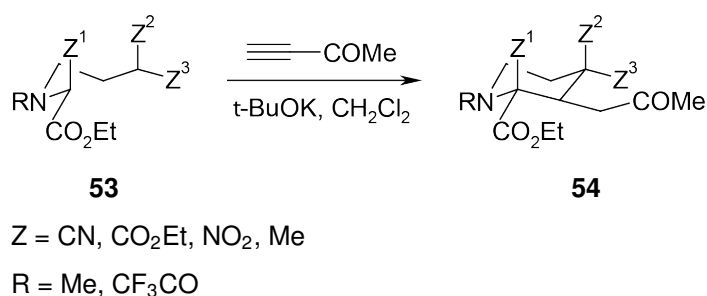
Schema 13 Darstellung des 4,4-disubstituierten 2-Cyanopiperidins **49** über die entsprechende *N*-Oxid-Verbindung **48** nach Bosch et al.⁵⁷

Sugg und Portoghese veröffentlichten eine Synthese, in der sie das Enamin **50** in Gegenwart wässriger Perchlorsäure mit Kaliumcyanid zum 4,4-disubstituierten Piperidin-2-carbonitril **51** umsetzten und dieses anschließend in konzentrierter Salzsäure zum entsprechenden Piperidin-2-carbonsäurederivat **52** hydrolysierten (Schema 14).⁵⁸



Schema 14 Hydrocyanierung des 1,2,3,4-Tetrahydropyridins **50** zum Piperidin-2-carbonitril **51** und anschließende Hydrolyse zur Piperidin-2-carbonsäure **52** nach Sugg und Portoghese⁵⁸

Eine Möglichkeit zur Darstellung 4,4-disubstituierter Piperidin-2-carbonsäureester der allgemeinen Struktur **54** wurde in der Literatur von Hughes und Grossman beschrieben. Dabei wurden α -Aminocarbonsäureester **53** mit But-3-in-2-on zu den gewünschten Produkten **54** cyclisiert (Schema 15).⁵⁹

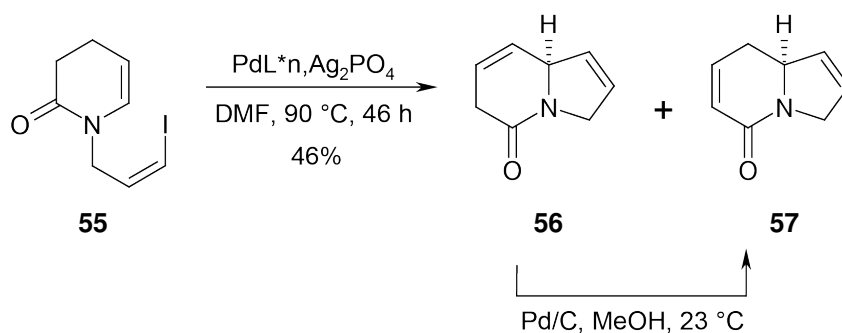


Schema 15 Darstellung der 4,4-disubstituierten Piperidin-2-carbonsäureester **54** nach Hughes und Grossman⁵⁹

Die Synthese 4,4-disubstituierter Piperidin-2,6-dicarbonsäurederivate wurde 2011 von der Verfasserin der vorliegenden Arbeit veröffentlicht.³¹ Die Ergebnisse sind in Kapitel 4.2, S. 38ff beschrieben.

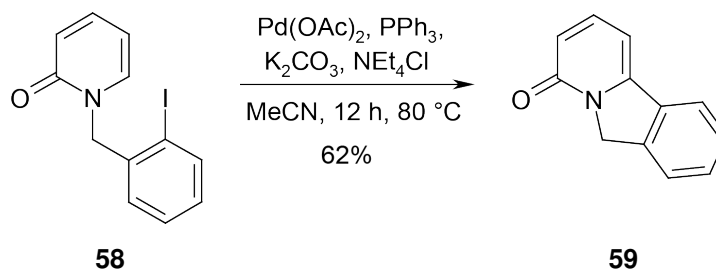
2.3 Indolizidin-Alkaloide und deren Darstellung über Heck-Reaktionen

Indolizidin-Alkaloide zeigen vielfältige pharmakologische Eigenschaften. Ein Beispiel ist Verbindung **57**, die als Glycosidase-Inhibitor wirkt.^{60,61} Die Darstellung von **57** gelang Shibasaki et al., indem das Enamid **55** mit Hilfe eines chiralen Palladium(0)-Komplexes zu dem optisch aktiven Indolizidin **57** umgesetzt wurde. Als Nebenprodukt entstand bei dieser Reaktion ebenfalls Verbindung **56**, die sich aber mit Pd/C in Methanol quantitativ zu dem gewünschten Indolizidin **57** isomerisieren ließ (Schema 16).⁶⁰



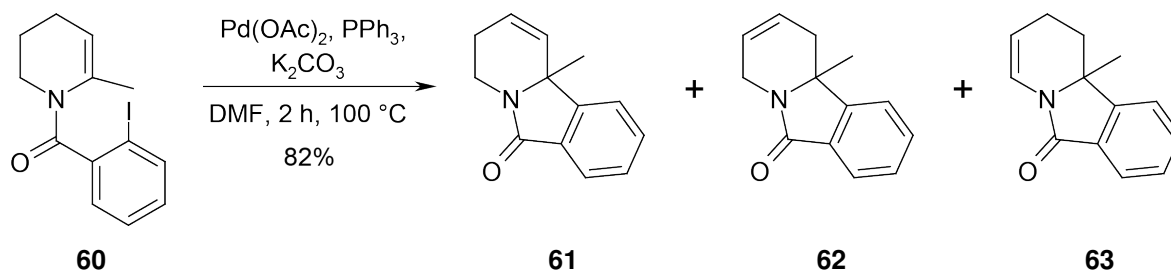
Schema 16 Darstellung des optisch aktiven Indolizidin-Alkaloids **57** nach Shibasaki et al.⁶⁰

Die Darstellung von benzoanellierten Indolizidin-Alkaloiden durch intramolekulare Heck-Reaktion wurde u.a. von Grigg et al. näher untersucht. Wie sie fanden, lässt sich das Dienamid **58** unter Zusatz von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , K_2CO_3 und Et_4NCl in Acetonitril in einer Ausbeute von 62% zu dem benzoanellierten Indolizidin **59** cyclisieren (Schema 17).⁶²



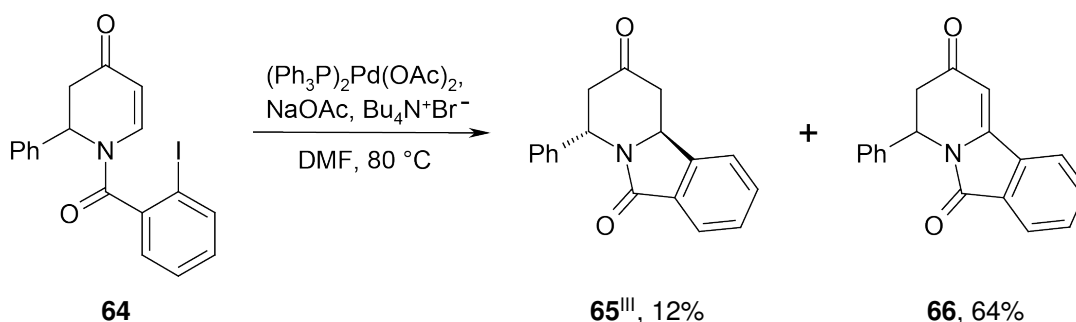
Schema 17 Synthese des benzoanellierten Indolizidin-Alkaloids **59** durch Heck-Reaktion des Dienamids **58** nach Grigg et al.⁶²

Unter abweichenden Bedingungen, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 und K_2CO_3 , konnten Grigg et al. die Cyclisierung des Tetrahydropyridins **60** realisieren, wobei ein Gemisch aus den drei Doppelbindungsisomeren **61**, **62** und **63** in einer Gesamtausbeute von 82% entstand (Verhältnis **61/62/63** = 1.45:1.27:1, Schema 18).⁶²



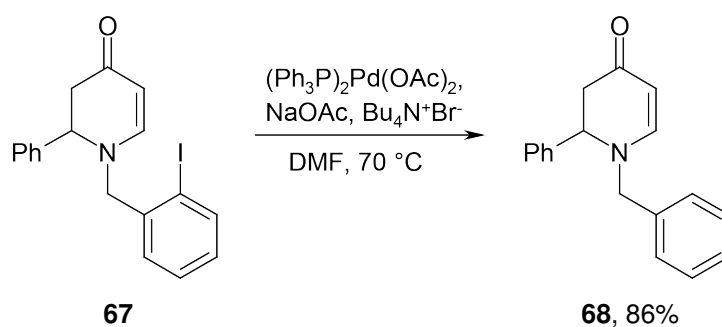
Schema 18 Bildung von Doppelbindungsisomeren bei der Heck-Cyclisierung von **60** nach Grigg et al.⁶²

Derartige Doppelbindungsisomere treten nicht auf, wenn *N*-Acyl-2,3-dihydropyridone als Ausgangsverbindungen verwendet werden.^{61,63} Comins et al. fanden bei näherer Untersuchung dieses Systems, dass bei der Heck-Reaktion unter Verwendung von $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}(\text{OAc})_2$, NaOAc und $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ zwar keine Doppelbindungsisomere gebildet werden, dafür jedoch neben dem Hauptprodukt **66** (Ausbeute 64%) auch das reduzierte, *trans*-konfigurierte Heck-Produkt **65** (Ausbeute 12%) entsteht. Das Auftreten des Nebenprodukts **65** begründeten sie mit einer für die im Katalysezyklus erforderlichen HPdI-Eliminierung ungünstigen *trans*-Geometrie (Schema 19).⁶³



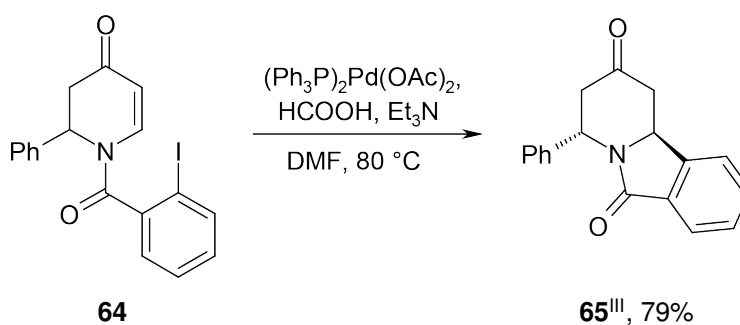
Schema 19 Intramolekulare Heck-Reaktion des *N*-Acyl-2,3-dihydro-4-pyridons **64** nach Comins et al.⁶³

Sie konnten ebenfalls zeigen, dass die Carbonylgruppe der Amidfunktion eine bedeutende Rolle für den beobachteten Ablauf der Reaktion spielt, da in ihrer Abwesenheit kein Cyclisierungsprodukt, sondern lediglich das dehalogenierte Produkt **68** entstand (Ausbeute 86%) (Schema 20).⁶³



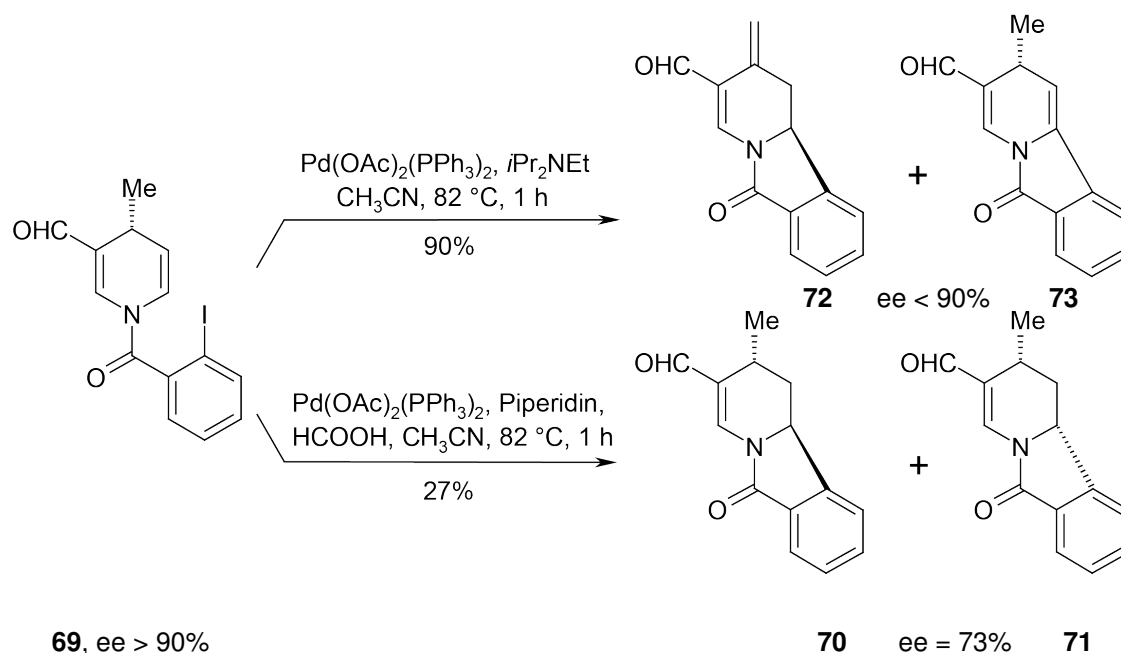
Schema 20 Dehalogenierungsreaktion in Abwesenheit einer Amidsauerstofffunktion nach Comins et al.⁶³

Comins et al. untersuchten zudem die palladiumkatalysierte Cyclisierung von **64** unter reduktiven Bedingungen. In Anwesenheit von Ameisensäure als Reduktionsmittel konnten sie das reduzierte Heck-Produkt **65** in einer Ausbeute von 79% erhalten (Schema 48).⁶³



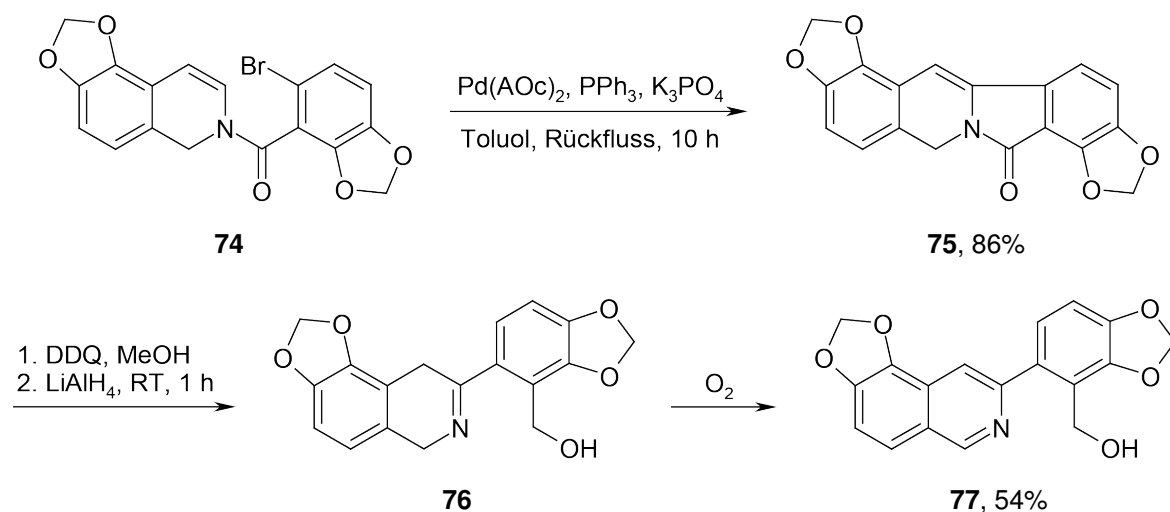
Schema 21 Intramolekulare, reduktive Heck-Reaktion des *N*-Acyl-2,3-dihydro-4-pyridons **64** nach Comins et al.⁶³

Von Mangeney und Pays wurden Untersuchungen zur palladiumkatalysierten Cyclisierung des optisch aktiven 4-methylsubstituierten 1,4-Dihydropyridinderivats **69** durchgeführt. Unter nicht-reduktiven Bedingungen fanden sie für die Heck-Reaktion unter Verwendung von $(\text{PPh}_3)_2\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ in Acetonitril in hoher Ausbeute (90%) ein Gemisch aus den zwei Cyclisierungsprodukten **72** und **73** (Verhältnis 3:1). Reduktive Bedingungen mit $(\text{PPh}_3)_2\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Piperidin und HCOOH in Acetonitril führten hingegen zu den Diastereomeren **70** und **71** (Verhältnis 3:1), deren Enantiomerenreinheit gegenüber dem Edukt jedoch deutlich verringert war und deren Ausbeute lediglich 27% betrug (Schema 22).⁶⁴



Schema 22 Heck-Cyclisierung des 4-substituierten 1-(2-Iodbenzoyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbaldehyds **69** nach Mangeney und Pays⁶⁴

Orito et al. nutzten eine intramolekulare Heck-Reaktion eines Arylhalogenids mit einem Enamid für die Bildung einer Zwischenstufe in der Synthese von Decumbenin B (**77**), einem 3-Arylisochinolin-Alkaloid.⁶⁵ Die Heck-Reaktion von **74** lieferte hierbei das Dibenz[*a,f*]indolizin **75** in einer Ausbeute von 86%, das über **76** in **77** umgewandelt wurde (Schema 23).



Schema 23 Synthese von Decumbenin B (**77**) nach Orito et al.⁶⁵

2.4 2-Azabicyclo[2.2.2]octane und deren Darstellung über Diels-Alder-Cyclisierungen

Das Isochinuclidin Ringsystem (2-Azabicyclo[2.2.2]octan, **78**) ist in verschiedenen pharmakologisch wirksamen Verbindungen zu finden. Bekannte Beispiele sind etwa Ibogain (**79**), ein psychoaktives Indolalkaloid, dessen Anwendung in der Suchttherapie zur Diskussion steht sowie das ebenfalls zur Klasse der Iboga-Alkaloide gehörende Dioscorin (**80**), für das sich zeigen ließ, dass es den nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor moduliert und zu Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems führt (Abb. 1).^{66–68}

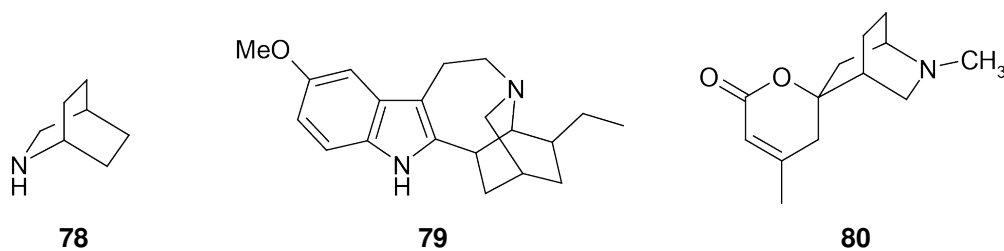
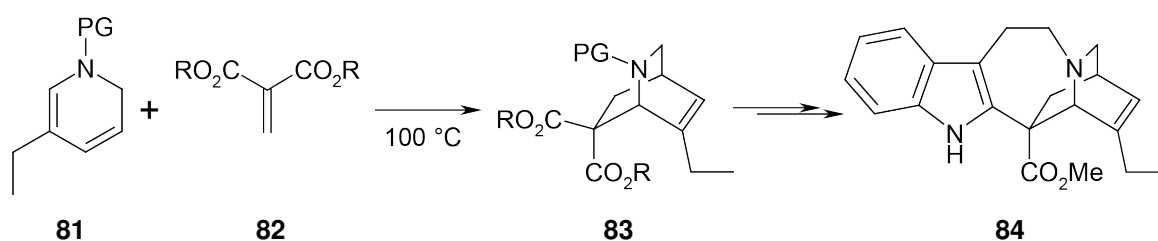


Abb. 1 Strukturen von 2-Azabicyclo[2.2.2]octan (**78**), Ibogain (**79**) und Dioscorin (**80**)

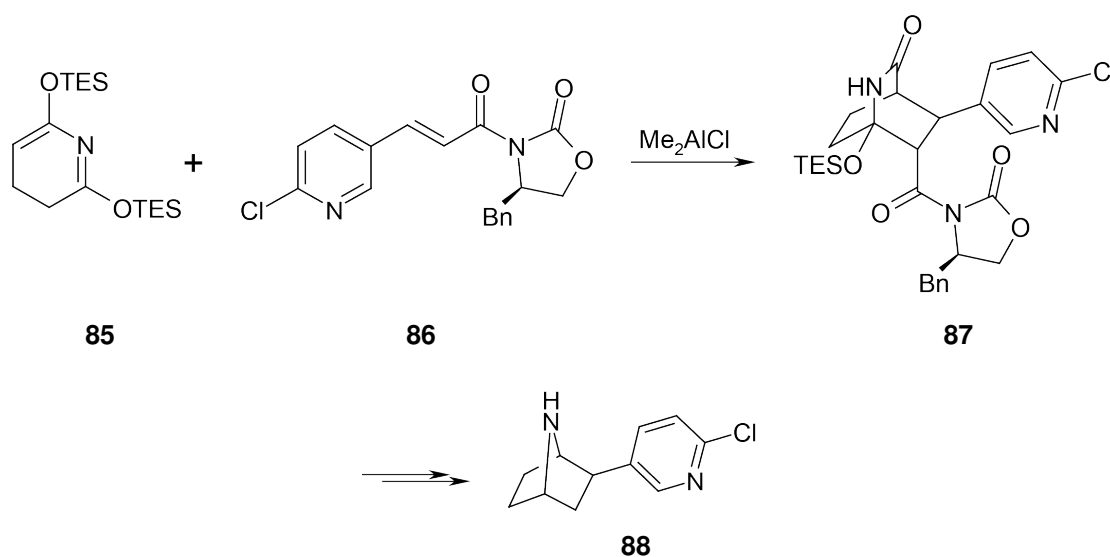
Der Aufbau von 2-Azabicyclo[2.2.2]octaneinheiten erfolgt häufig über Diels-Alder-Reaktionen unter Verwendung von Pyridinen,⁶⁹ Pyridinonen,^{70–72} 1,2-Dihydropyridinen,^{73–76} 3,4-Dihydropyridinen^{77,78} und aktivierten 1,4-Dihydropyridinen als einem Reaktionspartner.^{79–85}

Ein Beispiel für den Aufbau des 2-Azabicyclo[2.2.2]octangerüsts über eine Diels-Alder-Cyclisierung von 1,2-Dihydropyridinen mit einem Dienophil stellt die Synthese des Catharanthins (**84**) dar. Catharanthin (**84**) ist ein bedeutender Vertreter der Iboga-Alkaloide, bei dem es sich um die chemische Vorstufe der Antitumor-Alkaloide Vinblastin und Vincristin handelt, die zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen verwendet werden.⁷⁴ Das im Catharanthin (**84**) enthaltene Isochinuclidingerüst **83** wird dabei über eine Diels-Alder-Reaktion des 1,2-Dihydropyridins **81** mit dem Methylenmalonsäureester **82** dargestellt, wie im nachfolgenden Schema gezeigt ist (Schema 24).⁷⁴



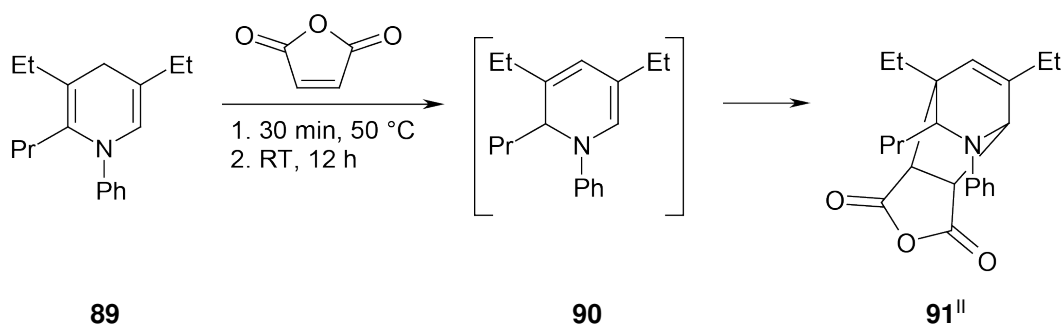
Schema 24 Synthese des Iboga-Alkaloids Catharanthin (**84**) nach Fukuyama und Reding⁷⁴

Ein Beispiel, in dem das Isochinuclidingerüst über eine Diels-Alder-Reaktion eines 3,4-Dihydropyridins synthetisiert wurde, stellt die Synthese des Froschgiftes (-)-Epibatidin nach Evans et al. dar, das wegen seiner hohen analgetischen Potenz große Bedeutung erlangt hat. In einer Me_2AlCl katalysierten [4+2]-Cycloaddition reagierten das Bissilyloxyazadien **85** und das Alken **86** zu dem Isochinuclidinderivat **87**. Dieses stellt in dieser Syntheseroute eine wichtige Zwischenstufe für die stereoselektive Darstellung von (-)-Epibatidin (**88**) dar (Schema 25).⁷⁷



Schema 25 Syntheseroute für das Froschgift (-)-Epibatidin (**88**) nach Evans et al.⁷⁷

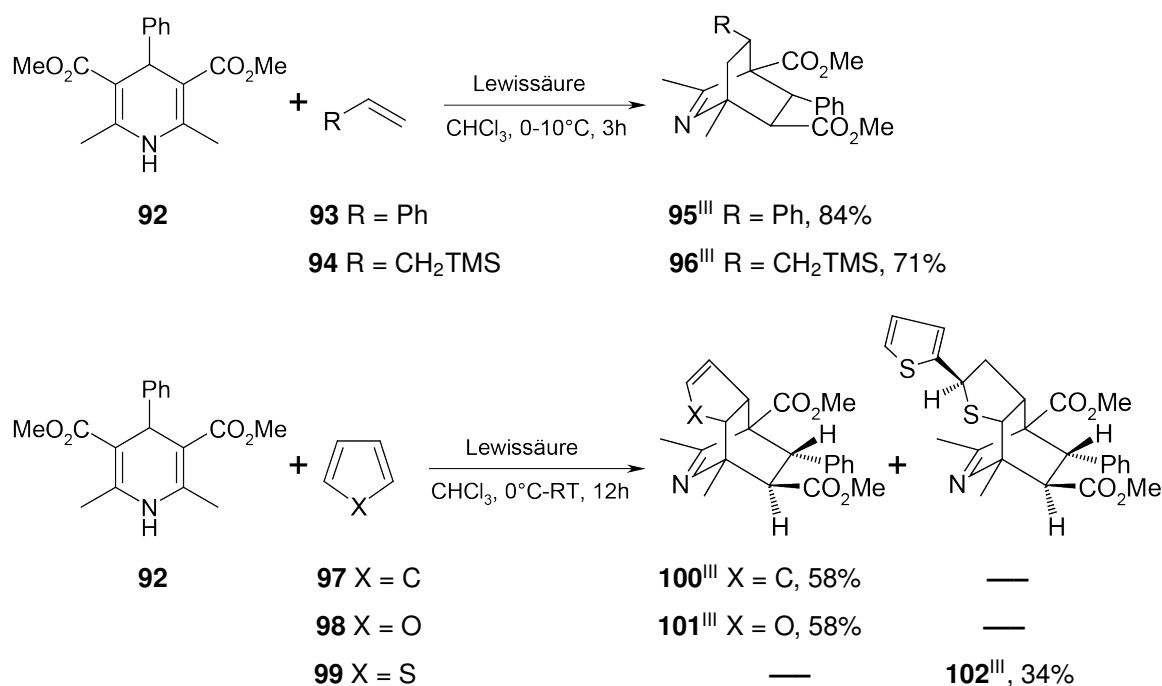
Diels-Alder-Cyclisierungen wurden auch unter Verwendung von 1,4-Dihydropyridinen als Ausgangsverbindungen durchgeführt. Craig et al. untersuchten etwa die Reaktion von *N*-Phenyl-3,5-diethyl-2-propyl-1,4-dihydropyridin (**89**) mit Maleinsäureanhydrid. Als Cycloadditionsprodukt erhielten sie die Verbindung **91** (Schema 26).^{79,80}



Schema 26 [4+2]-Cyclisierung des N-geschützten 1,4-Dihydropyridins **89** mit Maleinsäureanhydrid nach Craig et al.^{79,80}

Eine Reihe weiterer inter- und auch intramolekularer Diels-Alder-Reaktionen von 1,4-Dihydropyridinen, genauer gesagt 4-arylsubstituierten 2,6-Dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylestern, wurden von Hartman et al. beschrieben. Die gewünschte Cycloaddition ließ sich im Allgemeinen bewirken, indem die 1,4-Dihydropyridine in Gegenwart von Säure (TiCl_4 , AlCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ oder gasförmiges HCl)

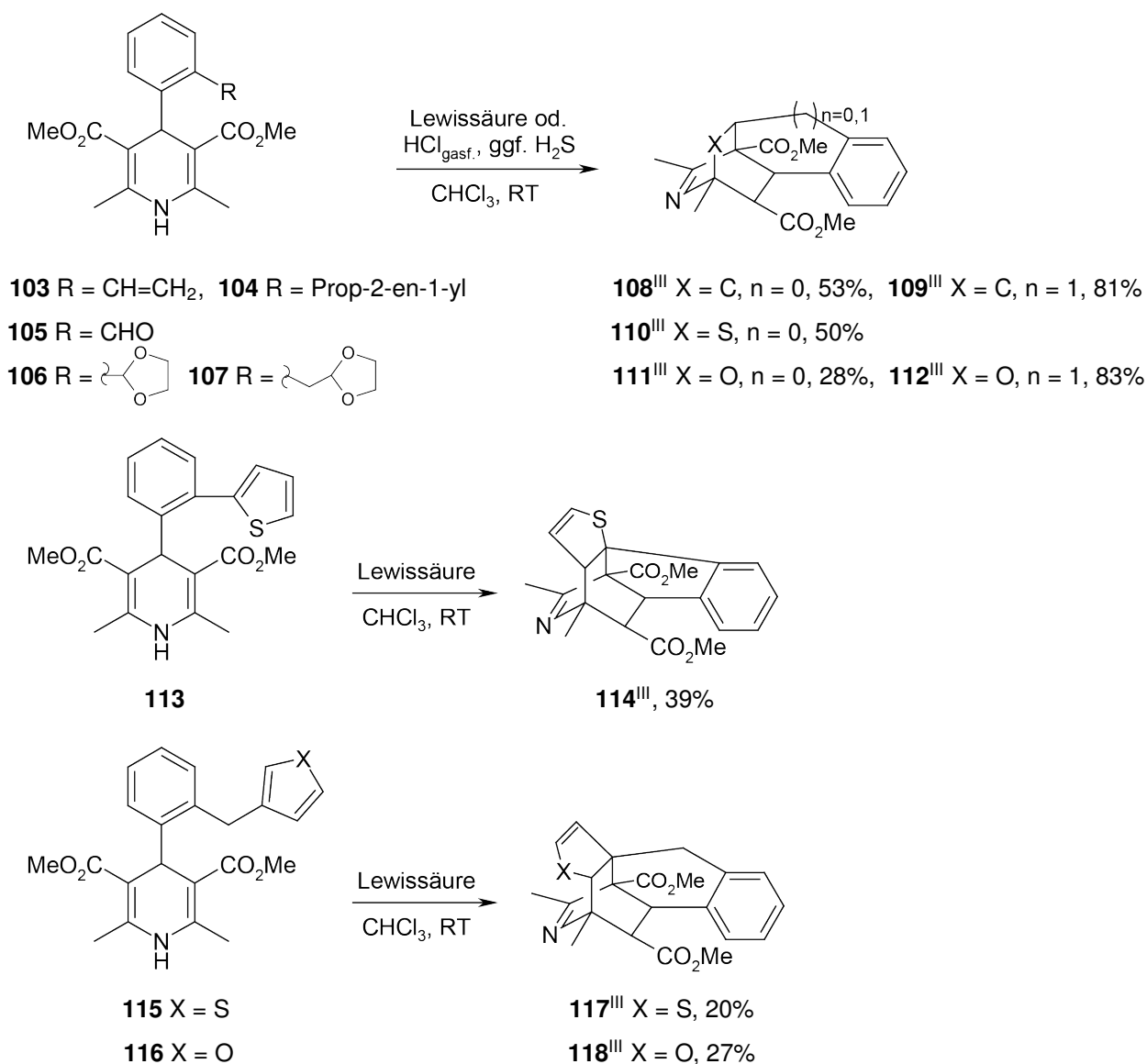
zur Erzeugung eines 2-Azabutadiens als Intermediat, mit einem geeigneten Cycloadditionspartner, wie einem Alken oder einem Aromaten versetzt wurden. Die intermolekulare Cyclisierungsreaktion des 1,4-Dihydropyridins **92** mit Styrol (**93**) und Allyltrimethylsilan (**94**) lieferte die gewünschten Produkte **95** und **96** in guten Ausbeuten (84% und 71%).⁸⁴ Die Umsetzung des 1,4-Dihydropyridins **92** mit Cyclopentadien (**97**) und Furan (**98**) führte zu den Cycloadditionsprodukten **100** und **101**, jeweils in einer Ausbeute von 58%. Bei Verwendung von Thiophen als Dienophil (**99**) wurde jedoch das Produkt **102** (Ausbeute 34%) erhalten, das in der Literatur als Cycloadditionsprodukt aus dem Dimer 2-[2-(2,3-dihydrothienyl)]thiophen und dem 1,4-Dihydropyridin **92** beschrieben wird (Schema 27).⁸⁵



Schema 27 Intermolekulare [4+2]-Cyclisierungen des Hantzschens 1,4-Dihydropyridins **92** nach Hartman et al.^{84,85}

Für intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen verwendeten Hartman et al. 1,4-Dihydropyridine, die in 4-Position Phenylreste mit für die Cycloaddition geeigneten *ortho*-Substituenten aufwiesen. So lieferte die Cyclisierung des 4-(2-Ethenylphenyl)-1,4-dihydropyridins **103** und des 4-[2-(3-Propenyl)phenyl]-1,4-dihydropyridins **104** die gewünschten Produkte **108** und **109** in Ausbeuten von 53% und 81%.⁸¹ Die in-

tramolekulare Verbrückung der Dihydropyridine **105**–**107** mit Hilfe von Acetal- und Carbonylgruppen in 2-Position des Arylrests führte zu den Cycloadditionsprodukten **110**–**112** in Ausbeuten von 28-83%.⁸² Bei Verwendung der thiophensubstituierten Verbindungen **113** und **115** und der furansubstituierten Verbindung **116** wurden schließlich die Produkte **114**, **117** und **118** in Ausbeuten von 20-39% erhalten (Schema 28).⁸³



Schema 28 Intramolekulare [4+2]-Cyclisierungen der Hantzsch 1,4-Dihydropyridine **103**–**107** und **113**, **115** und **116** nach Hartman et al.^{81–83}

2.5 7,8-Benzomorphane

Morphin (**119**) ist eines der bekanntesten Beispiele eines Arzneistoffs mit verbrückter heterocyclischer Grundstruktur und zählt zu den stärksten natürlich vorkommenden Analgetika. Seine Wirkung entfaltet es über Opioidrezeptoren, wodurch es neben der erwünschten Analgesie auch zu unerwünschten Nebenwirkungen kommt. Auf der Suche nach analogen Schmerzmitteln mit einem besseren Wirkprofil wurde die Struktur des Morphins (**119**) in vielfältiger Weise variiert. Insbesondere für Verbindungen, die auf dem Morphan- (**122**) oder dem 6,7-Benzomorphangrundgerüst (**120**) beruhen, konnten interessante pharmakologische Eigenschaften gefunden werden,^{86–92} im Speziellen wenn diese einen zusätzlichen Substituenten in 5-Position tragen. Ein Beispiel ist das wohlbekannte Analgetikum GPA 1657 (**123**).⁹³ Im Gegensatz zu den 5-substituierten 6,7-Benzomorphanderivaten wurden nur wenige Beispiele für die Synthese der isomeren 5-substituierten 7,8-Benzomorphane **124** veröffentlicht (Abb. 2).^{94–96}

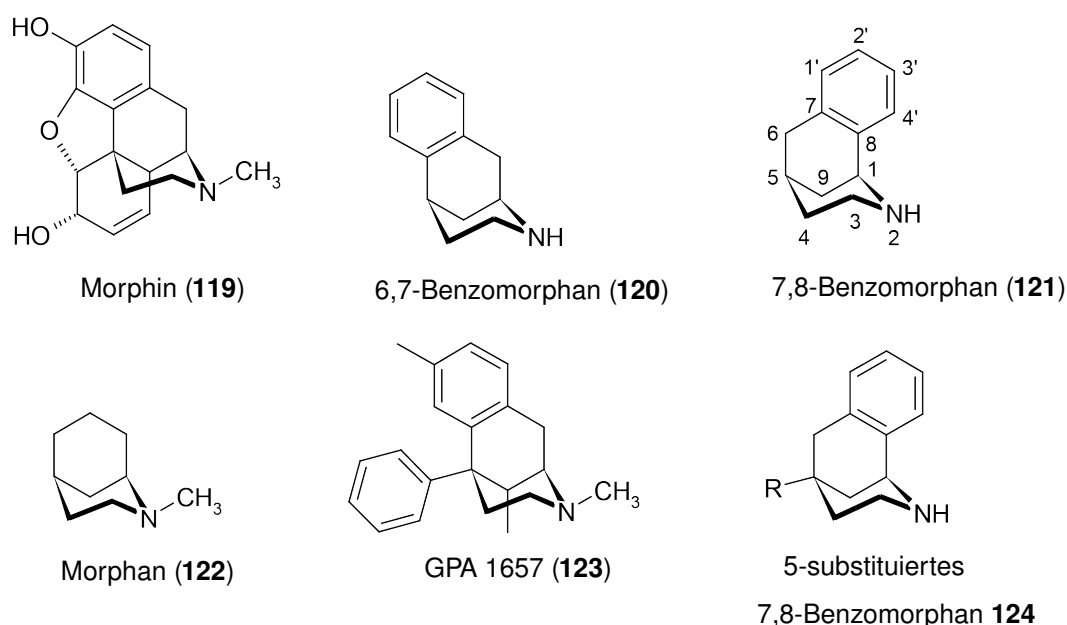
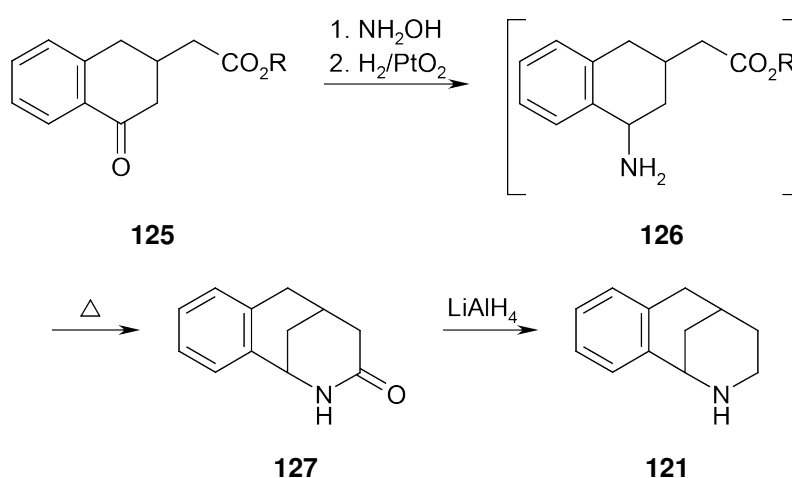


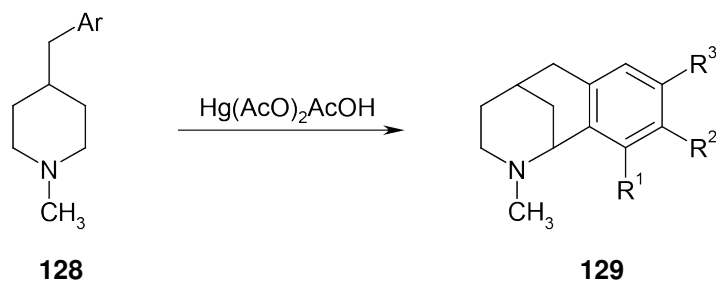
Abb. 2 Strukturen von Morphin (**119**), Morphan (**122**) und den Benzomorphanderivaten **120**, **121**, **123** und **124**

Für die Darstellung von 7,8-Benzomorphanen sind in der Literatur verschiedene Synthesestrategien zu finden, die sich weitestgehend in zwei Kategorien einteilen lassen. Zum einen wurde der 7,8-Benzomorphangrundkörper **121** so aufgebaut, dass am Ende der Synthese ein Piperidinring geschlossen wurde. Zum anderen wurde das gewünschte Grundgerüst durch intramolekulare Cyclisierung von 4-Benzylpiperidinderivaten erhalten. So veröffentlichten Shiotani et al. Synthesen für verschiedene Homologe und Isomere des 6,7- bzw. 7,8-Benzomorphans. Zur Darstellung des 7,8-Benzomorphans (**121**) wurde ein 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-essigsäurederivat **125** mit Hydroxylamin zu einem 4-Hydroximino-1,2,3,4-tetrahydro-2-essigsäurederivat umgesetzt und das Produkt anschließend katalytisch reduziert. Erhitzen des entstandenen 4-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-essigsäurederivats **126** führte unter Ringschluss zur Bildung des 3-Oxo-7,8-benzomorphans **127**, das nach Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid das Benzomorphan **121** ergab (Schema 29).^{97,98}



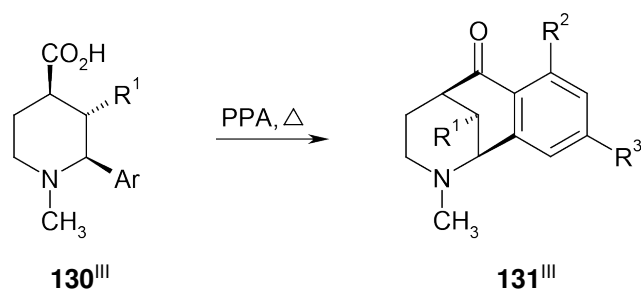
Schema 29 Synthese des 7,8-Benzomorphans (**121**) nach Shiotani et al.^{97,98}

Bei einem von Bosch et al. veröffentlichten Beispiel werden die *N*-Methyl-4-benzylpiperidinderivate **128** durch Zusatz von Quecksilber(II)acetat intramolekular zu den 7,8-Benzomorphanderivaten **129** cyclisiert (Schema 30).⁹⁹



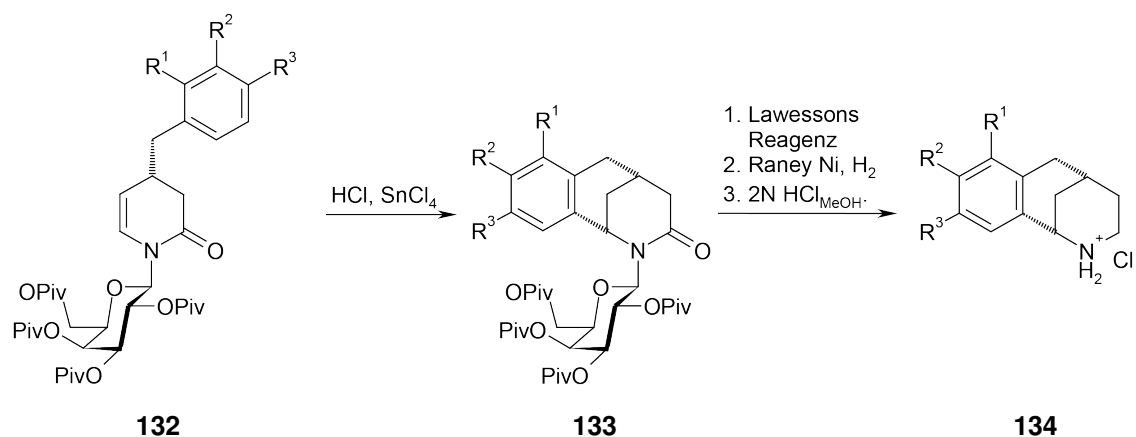
Schema 30 Darstellung der 7,8-Benzomorphane **129** aus 4-Benzylpiperidinen **128** nach Bosch et al.⁹⁹

Der Ringschluss zu den 7,8-Benzomorphanderivaten **131** (Ausbeute 10–13%) gelang Bosch et al. ausgehend von 2,4-*cis*-konfigurierten 2-Arylpiperidin-4-carbonsäuren **130** in einer durch Polyphosphorsäure (PPA) katalysierten Friedel-Crafts-Reaktion (Schema 31).¹⁰⁰



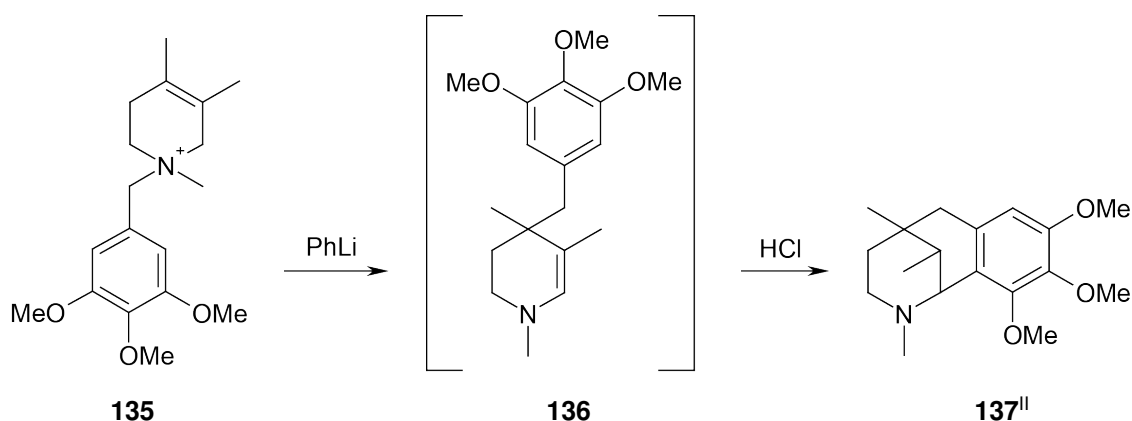
Schema 31 Darstellung der 7,8-Benzomorphane **131** ausgehend von 2-Arylpiperidin-4-carbonsäuren **130** nach Bosch et al.¹⁰⁰

Kunz et al. gelang es die Didehydropiperidinone **132** in einer durch Säure induzierten intramolekularen elektrophilen aromatischen Substitution zu den *N*-Galactosyl-3-oxo-7,8-benzomorphanderivaten **133** zu cyclisieren (Ausbeuten 48–85%). Durch Zugabe von Lawessons Reagenz wurden anschließend Thioamide generiert, die mit Raney-Nickel/ H_2 reduziert wurden. Schutzgruppenabspaltung in methanolischer HCl lieferte schließlich die 7,8-Benzomorphanderivate **134** (Schema 32).¹⁰¹



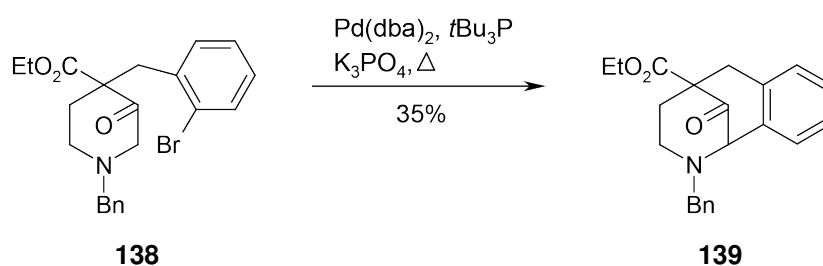
Schema 32 Synthese der 7,8-Benzomorphanderivate **134** ausgehend von 4-substituierten Didehydropiperidinonderivaten **132** nach Kunz et al.¹⁰¹

Eines der wenigen literaturbekannten Beispiele für 5-substituierte 7,8-Benzomorpha-ne wurde von Bosch et al. veröffentlicht. Umsetzung des 1,2,3,6-Tetrahydropyridiniumions **135** mit Phenyllithium führte über eine 1,4-Stevens-Umlagerung zunächst zum 4,4-disubstituierten 1,2,3,4-Tetrahydropyridin **136**, das nach Aktivierung mit Säure durch intramolekulare elektrophile Substitutionsreaktion, d.h. durch Angriff des Iminiumions an der *ortho*-Position des Benzylsubstituenten, in geringen Mengen zum 7,8-Benzomorphan **137** führte (Schema 33).⁹⁴



Schema 33 Darstellung des 5-substituierten *N*-Methyl-7,8-benzomorphanderivats **137** nach Bosch et al.⁹⁴

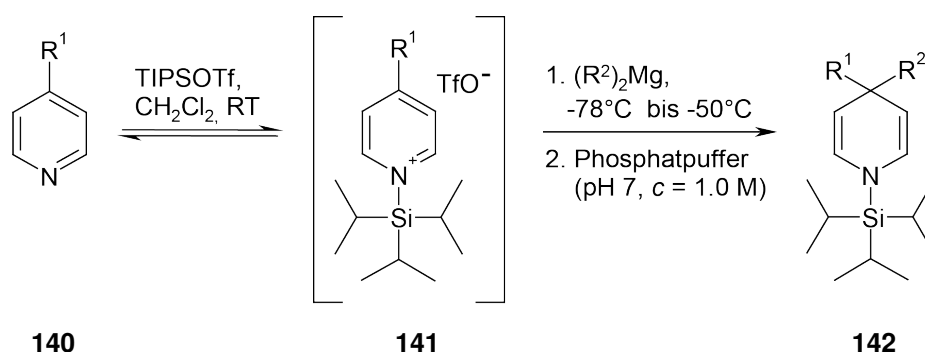
Khartulyari und Maier veröffentlichten eine weitere Möglichkeit 5-substituierte 7,8-Benzomorphane darzustellen. Sie bedienten sich einer palladiumkatalysierten Reaktion, um das 4,4-disubstituierte 3-Oxopiperidin **138** zu 2-Benzyl-5-ethoxycarbonyl-9-oxo-7,8-benzomorphan (**139**) zu cyclisieren (Schema 34).⁹⁵



Schema 34 Synthese des 2-Benzyl-5-ethoxycarbonyl-9-oxo-7,8-benzomorphan (**139**) nach Khartulyari und Maier⁹⁵

3 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, von 4,4-disubstituierten *N*-silylgeschützten 1,4-Dihydropyridinen ausgehende Synthesen zu entwickeln, die Zugang zu neuen Stickstoffheterocyclen mit pharmakologisch relevanten Strukturmotiven gewähren. Die als Grundkörper erforderlichen 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridine **142** sollten nach dem von Bräckow entwickelten Syntheseweg dargestellt werden, der auf einer Abfangreaktion von *N*-Silylpyridiniumionen **141** mit Dialkylmagnesiumverbindungen beruht (Schema 35).²²

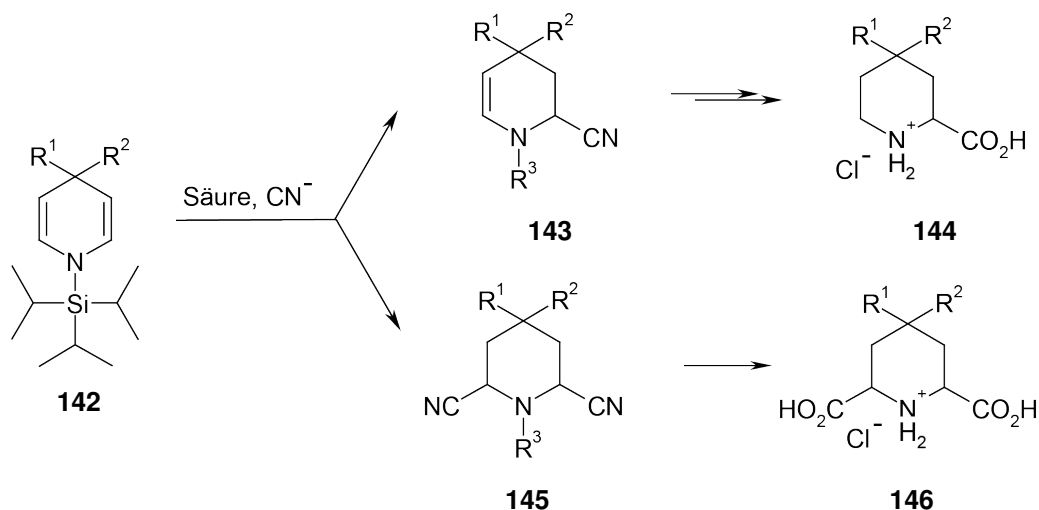


Schema 35 Synthese von 4,4-disubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen **142** nach Bräckow als Ausgangsverbindungen für neue Stickstoffheterocyclen²²

3.1 Entwicklung einer Methode zur Darstellung cyclischer α -Aminocarbonsäuren

Es sollte eine Methode für die Addition von Cyanidionen an eine α -Position, bzw. in Abhängigkeit von der Reaktionsführung, an beide α -Positionen der Dihydropyridine entwickelt werden. Die erhaltenen 4,4-disubstituierten Piperidin-2-carbonitrile

143 und Piperidin-2,6-dicarbonitrile **145** sollten dann in einem zweiten Schritt zu den korrespondierenden α -Aminocarbonsäuren **144** bzw. **146** hydrolysiert werden (Schema 36).



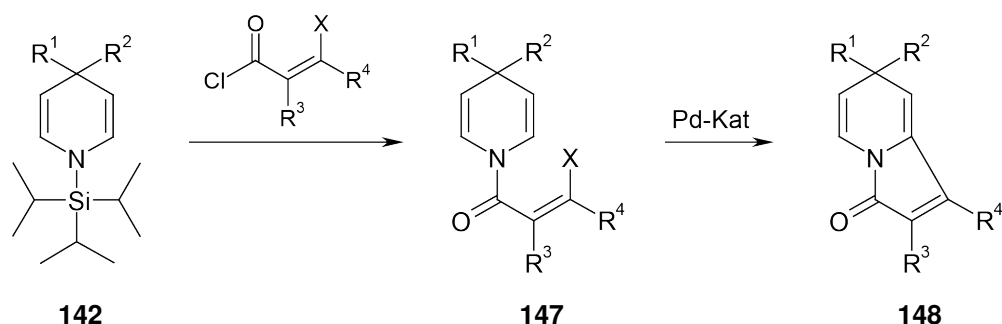
Schema 36 Addition von Cyanidionen an das 1,4-Dihydropyridin **142** und Hydrolyse der α -Aminonitrile **143** und **145** zur Darstellung der α -Aminocarbonsäuren **144** und **146**

3.2 Entwicklung von Methoden zur Darstellung polycyclischer Stickstoffheterocyclen

Eine weitere Zielsetzung der Arbeit war es, Methoden zu finden, die ausgehend von den *N*-silylgeschützten 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridinen **142**, die Darstellung der nachfolgend beschriebenen polycyclischen Stickstoffheterocyclen erlauben.

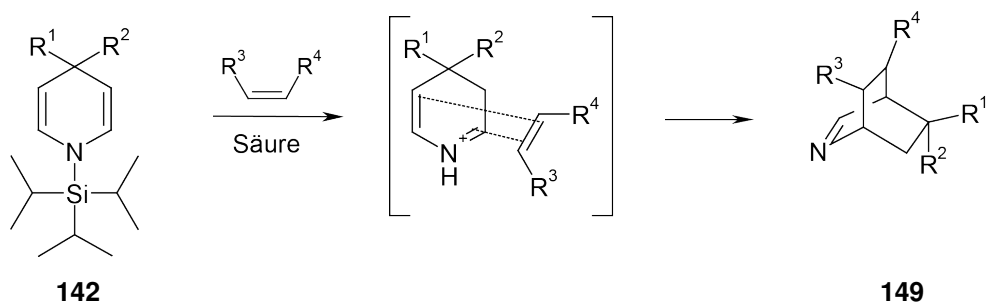
Es sollte eine Möglichkeit zur Synthese von Indolizidin-Alkaloiden gefunden werden. Auf den Ergebnissen von Bräckow²² aufbauend, der eine Methode entwickelt hatte, um die *N*-Silylschutzgruppe der 1,4-Dihydropyridine durch einen Acetylrest zu ersetzen, sollte zunächst ein geeignet funktionalisierter Acylrest am Stickstoff der

1,4-Dihydropyridine **142** eingeführt werden. Die so zugänglichen Verbindungen **147** sollten durch eine palladiumkatalysierte Reaktion im anschließenden Schritt den Aufbau der Indolizidinderivate **148** ermöglichen (Schema 37).



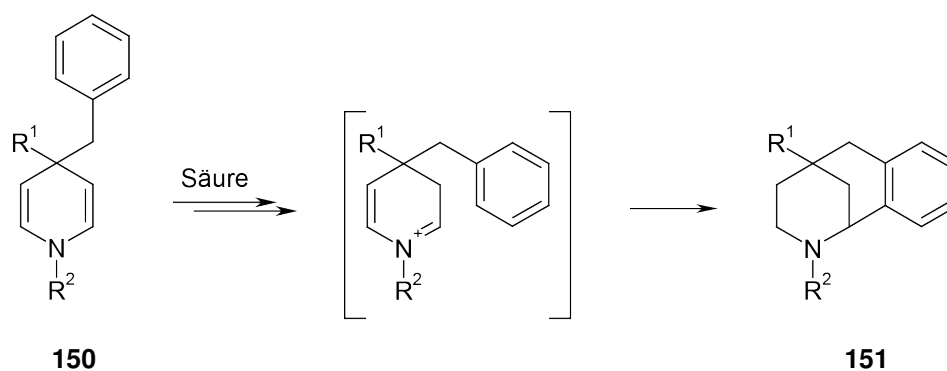
Schema 37 Aufbau der Indolizidinstrukturen **148** ausgehend von 1,4-Dihydropyridinen **142**

Eine weitere Aufgabe bestand darin, die 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridine **142** für die Darstellung von Verbindungen mit einer 2-Azabicyclo[2.2.2]octanstruktur zu nutzen. Nach säurekatalysierter Schutzgruppenabspaltung und Aktivierung sollten die Dihydropyridine **142** in einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf mit elektronenreichen Dienophilen unter Ausbildung der bicyclischen Strukturen **149** reagieren (Schema 38).



Schema 38 Aufbau der 2-Azabicyclo[2.2.2]octanstrukturen **149** ausgehend von 1,4-Dihydropyridinen **142**

Für 4,4-disubstituierte 1,4-Dihydropyridine **150**, die mindestens einen Benzylrest in 4-Position tragen, sollte ferner eine Methode zur Darstellung 5-substituierter 7,8-Benzomorphone entwickelt werden. Unter dem Einfluss von Säure sollten die 1,4-Dihydropyridine **150** zu Iminiumionen reagieren, die anschließend in einer intramolekularen elektrophilen aromatischen Substitutionsreaktion an der *ortho*-Position des Benzylrests zu 7,8-Benzomorphanstrukturen **151** cyclisieren (Schema 39).



Schema 39 Aufbau der 7,8-Benzomorphanstrukturen **151** ausgehend von 1,4-Dihydropyridinen **142**

4 Theoretischer Teil

4.1 Synthese 4-substituierter Pyridine und 4,4-disubstituierter 1,4-Dihydropyridine

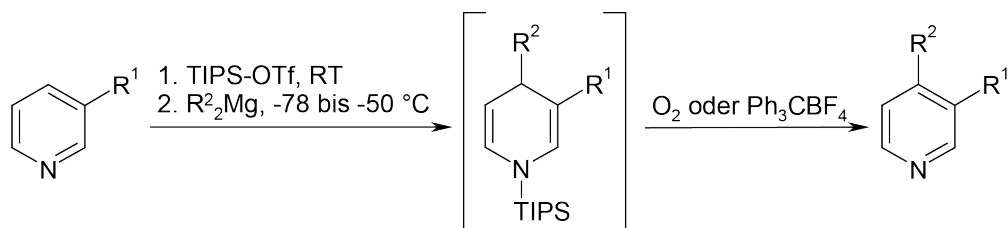
Bräckow entwickelte während seiner Dissertation unter anderem eine Methode zur Umsetzung von 4-substituierten Pyridinderivaten mit Dialkylmagnesium-Verbindungen zu 4,4-disubstituierten *N*-silylgeschützten 1,4-Dihydropyridinen.²² Diese 1,4-Dihydropyridine stellen in der vorliegenden Dissertation die Ausgangsverbindungen für verschiedene Derivatisierungsreaktionen dar. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zur Synthese der als Ausgangsverbindungen erforderlichen *N*-silylgeschützten 1,4-Dihydropyridine beschrieben.

Zur Darstellung der gewünschten 1,4-Dihydropyridine wurden als Edukte neben den käuflichen 4-substituierten Pyridinderivaten 4-Ethylpyridin (**152**), 4-Phenylpyridin (**153**) und 4-Benzylpyridin (**154**), noch 4-(4-Methoxybenzyl)pyridin (**160**), 4-(4-Fluorbenzyl)pyridin (**161**), 4-(2-Phenylethyl)pyridin (**162**) und 4-Benzylnicotinsäureethylester (**163**) eingesetzt. Die nicht käuflichen Pyridinderivate **160–162** wurden in Analogie zu der von Bräckow entwickelten Methode zur Synthese 4,4-disubstituierter 1,4-Dihydropyridine dargestellt.²² Es wurde eine Lösung von Pyridin (**9**) in CH₂Cl₂ zunächst bei Raumtemperatur mit 1.1 Äquivalenten TIPS-OTf und, um das so erzeugte *N*-Silylpyridiniumion abzufangen, anschließend bei -78 °C mit einem Dialkylmagnesium-Reagenz umgesetzt. Die erhaltenen *N*-silylgeschützten 4-substituierten 1,4-Dihydropyridine **156**, **157** und **158** wurden unter Einwirkung von Luftsauerstoff bei

Raumtemperatur innerhalb von 24 h zu den entsprechenden 4-substituierten Pyridinen **160–162** oxidiert (Tab. 1). Die Oxidation *N*-silylgeschützter 4-substituierter 1,4-Dihydropyridine zu 4-substituierten Pyridinen durch Luftsauerstoff war schon früher von Akiba et al. beschrieben worden¹⁹ (Schema 4, S. 6).

Die Pyridinderivate **160**, **161** und **162** konnten auf diese Weise in zufriedenstellenden Ausbeuten von 78–84% erhalten werden. Verbindung **163** konnte nach einer Vorschrift von Sperger dargestellt werden, die einem vergleichbaren Syntheseweg

Tab. 1 Darstellung der 4-substituierten Pyridinderivate **160–163**^{a)}



9 $R^1 = H$

155 $R^1 = CO_2Et$

156 $R^1 = H, R^2 = 4-MeOC_6H_4CH_2$ **160** $R^1 = H, R^2 = 4-MeOC_6H_4CH_2$

157 $R^1 = H, R^2 = 4-FC_6H_4CH_2$ **161** $R^1 = H, R^2 = 4-FC_6H_4CH_2$

158 $R^1 = H, R^2 = CH_2CH_2Ph$ **162** $R^1 = H, R^2 = CH_2CH_2Ph$

159 $R^1 = CO_2Et, R^2 = Bn$ **163** $R^1 = CO_2Et, R^2 = Bn$

Edukt		R^2Mg		Produkt	
Nr.	R^1	Nr.	R^2	Nr.	Ausbeute [%]
1	H	9	$4-MeOC_6H_4CH_2$	160	78
2	H	9	$4-FC_6H_4CH_2$	161	84
3	H	9	CH_2CH_2Ph	162	78
4	CO_2Et	155	Bn	163	36 (33) ^{b)}

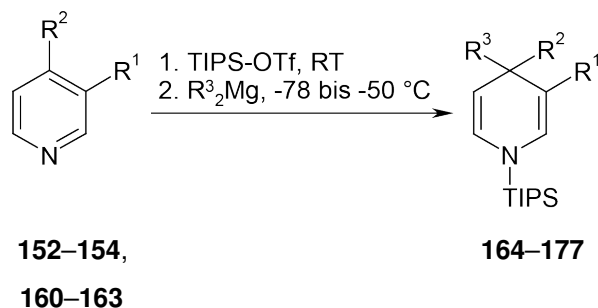
^{a)} Das Substrat wurde in CH_2Cl_2 bei RT mit 1.1 Äquiv. TIPS-OTf versetzt. Nach 15 min wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und 2.0 Äquiv. R_2Mg zugetropft. Die Oxidation zum 4-substituierten Pyridin erfolgte durch Luftsauerstoff bei **160–162** und durch $Ph_3C^+BF_4^-$ bei **163**. ^{b)} Gesamtausbeute nach C. Sperger betrug 33%.²³

folgte, außer dass für die Oxidation nicht Sauerstoff sondern $\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$ eingesetzt wurde. Die Gesamtausbeute von **163** war in der vorliegenden Arbeit mit 36% etwas höher als von Sperger angegeben (33%) (Tab. 1).

Für die Darstellung der 4,4-disubstituierten *N*-silylgeschützten 1,4-Dihydropyridine **164–177** wurde ebenfalls nach dem von Bräckow entwickelten Syntheseweg vorgegangen, d. h. die verschiedenen Pyridinderivate wurden zunächst mit TIPS-OTf aktiviert und anschließend mit Dialkylmagnesium-Reagenzien umgesetzt. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zusammengefasst. Soweit die Verbindungen bereits von Bräckow dargestellt worden waren, sind in Tabelle 2 zusätzlich die von ihm erzielten Ausbeuten in Klammern angegeben.

Bei den Umsetzungen der 4-substituierten Pyridinderivate **152**, **153**, **154** und **162** mit Et_2Mg , Bn_2Mg oder $i\text{Pr}_2\text{Mg}$ konnten die Verbindungen **164**, **167**, **168**, **170**, **171** und **175** in guten bis sehr guten Ausbeuten von 70–87% isoliert werden (Tab. 2, Einträge 1, 4, 5, 7, 8 und 12).

Anders verhielt es sich bei den Umsetzungen der Pyridinderivate **152**, **153**, **154** und **162** mit Allyl_2Mg . Die Addition fand dabei, wie schon von Bräckow beobachtet, trotz der sterisch anspruchsvollen Silylgruppe bevorzugt in 2-Position des *N*-Silylpyridiniumions statt. Dieses Ergebnis lässt sich nicht ausschließlich mit dem geringeren sterischen Anspruch des Nucleophils erklären, da bspw. Et_2Mg anders als Allyl_2Mg selektiv an die 4-Position addiert. Bräckow vermutete, dass die beobachteten Regioselektivitäten durch sterische und elektronische Effekte bedingt werden.²² Jedenfalls konnten bei Verwendung von Allyl_2Mg als Nucleophil die gewünschten 4,4-disubstituierten Dihydropyridine **165**, **166**, **169** und **174** nur in Ausbeuten von 19–25% erhalten werden (Tab. 2, Einträge 2, 3, 6 und 11).

Tab. 2 Synthese der 4,4-disubstituierten *N*-silylgeschützten 1,4-Dihydropyridine **164–177**^{a)}

Edukt			R^3_2Mg		Produkt	
Nr.	R^1	R^2	Nr.	R^3	Nr.	Ausbeute [%]
1	H	Et	152	Et	164	81
2	H	Et	152	Allyl	165	25
3	H	Ph	153	Allyl	166	23 (20) ^{b)}
4	H	Ph	153	Bn	167	85 (92) ^{b)}
5	H	Bn	154	Et	168	70 (73) ^{b)}
6	H	Bn	154	Allyl	169	19 (12) ^{b)}
7	H	Bn	154	<i>i</i> Pr	170	79 (78) ^{b)}
8	H	Bn	154	Bn	171	87 (85) ^{b)}
9	H	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	160	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	172	56
10	H	4-FC ₆ H ₄ CH ₂	161	4-FC ₆ H ₄ CH ₂	173	61
11	H	CH ₂ CH ₂ Ph	162	Allyl	174	19
12	H	CH ₂ CH ₂ Ph	162	Bn	175	75
13	H	CH ₂ CH ₂ Ph	162	CH ₂ CH ₂ Ph	176	62
14	CO ₂ Et	Bn	163	Bn	177	52

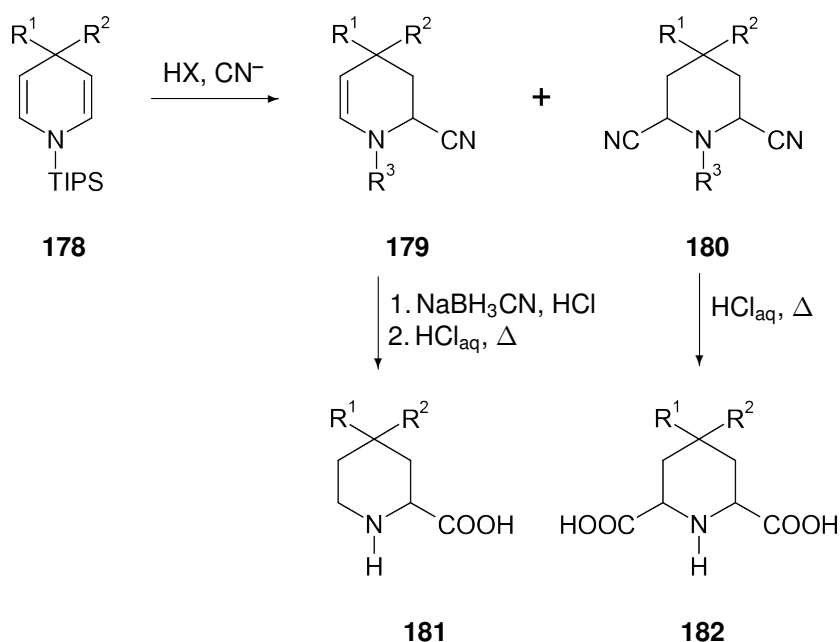
^{a)} Das Substrat wurde in CH₂Cl₂ bei RT mit 1.1 Äquiv. TIPS-OTf versetzt. Nach 15 min wurde auf -78 °C abgekühlt und 2.0 Äquiv. R^3_2Mg zugetropft. ^{b)} Literaturausbeute nach Bräckow.²²

Die in der vorliegenden Arbeit erstmals durchgeführten Additionen von $(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2)_2\text{Mg}$ an das Pyridin **160**, von $(4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2)_2\text{Mg}$ an das Pyridin **161** und von $(\text{PhCH}_2\text{CH}_2)_2\text{Mg}$ an das Pyridin **162** lieferten die 4,4-disubstituierten Dihydropyridine **172**, **173** und **176** in Ausbeuten von 56–62% (Tab. 2, Einträge 9, 10 und 13). Die erzielten niedrigeren Ausbeuten lassen sich damit erklären, dass diese Substanzen durch Säulenchromatographie und Kristallisation gereinigt werden mussten.

Ein erstes Beispiel für die Umsetzung eines mit Silyltriflat aktivierten 4-substituierten Nicotinsäureethylesters mit einer Dialkylmagnesium-Verbindung wurde von Bräckow beschrieben.²² Sperger führte weitere Untersuchungen durch, wobei er für die Reaktion von 4-Phenylnicotinsäureethylester mit Bn_2Mg in Folge einer geringen 4-Selektivität das 4,4-disubstituierte Produkt in nur 45% Ausbeute erhielt.²³ In der vorliegenden Arbeit wurde 4-Benzylnicotinsäureethylester (**163**) mit Bn_2Mg umgesetzt. Das 4,4-disubstituierte Produkt **177** konnte dabei in einer Ausbeute von 52% erhalten werden (Tab. 2, Eintrag 14).

4.2 Darstellung cyclischer α -Aminonitrile und deren Hydrolyse zu α -Aminocarbonsäuren

N-Silyl-1,4-dihydropyridine **178** zeichnen sich durch zwei über einen Aminstickstoff miteinander verknüpfte Enamin-Einheiten aus. Sie bieten sich damit als Vorstufe für die stufenweise Erzeugung von Iminiumionen an, die durch Reaktion mit geeigneten Nucleophilen zu entsprechenden Additionsprodukten führen sollten. Ausgehend von 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridinen **178** wurde daher versucht, durch Addition von Cyanidionen 4,4-disubstituierte Tetrahydropyridin-2-carbonitrile **179** und Piperidin-2,6-dicarbonitrile **180** darzustellen, die im Falle von **179** durch säurekatalysierte Reduktion und anschließende saure Hydrolyse zu den Piperidin-2-carbonsäurederivaten **181** und im Falle von **180** durch saure Hydrolyse zu den Piperidin-2,6-dicarbonsäurederivaten **182** umgesetzt werden sollten (Schema 40).



Schema 40 Hypothetische Addition von Cyanidionen an 1,4-Dihydropyridine **178** und Hydrolyse der entstandenen α -Aminonitrile **179** und **180** zu den α -Aminocarbonsäuren **181** und **182**

4.2.1 Darstellung von 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitrilen und Piperidin-2,6-dicarbonitrilen

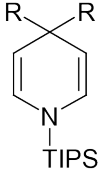
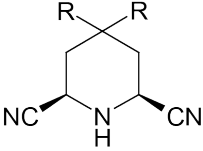
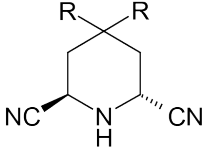
Für die Hydrocyanierungsreaktion der 1,4-Dihydropyridine **178** wurden als Reagenzien Essigsäure zur Aktivierung des Enamins und Natriumcyanid als Cyanidquelle gewählt. Um ein Entweichen von Cyanwasserstoff zu vermeiden, wurden die Reaktionen in einem geschlossenen System, d. h. in einer Mikrowellenapparatur durchgeführt.

4.2.1.1 Darstellung entschützter Piperidin-2,6-dicarbonitrile

Bereits nach den ersten Versuchen, bei denen die 1,4-Dihydropyridine **164**, **171** und **176** mit 3 Äquivalenten Natriumcyanid und 15 Äquivalenten Essigsäure für 1 h auf 70 °C erhitzt worden waren, war eine vollständige Umsetzung zu den Piperidin-2,6-dicarbonitrilen **183–188** zu beobachten. Die so entstandenen entschützten *cis*-Piperidin-2,6-dicarbonitrile **183**, **185** und **187** und *trans*-Piperidin-2,6-dicarbonitrile **184**, **186** und **188** fielen als Diastereomerenmischung in einem Verhältnis von etwa 52/48 an und konnten durch säulenchromatographische Trennung in reiner Form in Ausbeuten von 43–44 und 40–41% erhalten werden (Tab. 3).

In weiteren Experimenten sollte zudem bestimmt werden, ob das unter diesen Reaktionsbedingungen beobachtete Diastereomerenverhältnis thermodynamischer oder kinetischer Kontrolle entspricht. Hierfür wurden die beiden Diastereomere, das *cis*-Isomer **183** und das *trans*-Isomer **184** in reiner Form denselben Reaktionsbedingungen unterworfen (3 Äquiv. NaCN, 15 Äquiv. HOAc, 70 °C, 1 h), wie sie für die Darstellung der Verbindungen aus **164** verwendet worden waren. In beiden Fällen zeigte sich im ^1H NMR-Spektrum die Bildung eines Diastereomerenmischungs, dessen Verhältnis dem der Umsetzung von **164** in **183** und **184** entsprach (52/48). Daraus lässt sich schließen, dass das beobachtete Diastereomerenverhältnis das Resultat thermodynamischer Kontrolle ist. Es ist anzunehmen, dass dies auch auf die aus **171** und **176** erhaltenen Isomerenmischungen **185** und **186** sowie **187** und **188** zutrifft.

Tab. 3 Darstellung der entschützten 4,4-disubstituierten Piperidin-2,6-dicarbonitrile **183–188**^{a)}

		15 Äquiv. HOAc 3 Äquiv. NaCN MeOH, 70 °C 1 h, Mikrowelle				+		
164,171,176				183,185,187			184,186,188	

Edukt		Produkt				
Nr.	R	Nr.	Nr.	Ausbeute [%]	Nr.	Ausbeute [%]
1	Et	164	183	43	184	41
2	Bn	171	185	44	186	40
3	CH ₂ CH ₂ Ph	176	187	43	188	41

a) Die 1,4-Dihydropyridine **164**, **171** und **176** wurden in MeOH vorgelegt, mit 15 Äquiv. HOAc und 3 Äquiv. NaCN versetzt und unter Mikrowellenbedingungen für 1 h auf 70 °C erhitzt.

4.2.1.2 Darstellung des *N*-silylgeschützten 4,4-Diethyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carbonitrils **189** und 4,4-Diethylpiperidin-2,6-dicarbonitrils **190**

Nachdem die Synthesen der entschützten Piperidin-2,6-dicarbonitrile entwickelt waren, sollten im Weiteren Reaktionsbedingungen gefunden werden, die die Darstellung der 4,4-Diethyl-, 4,4-Dibenzyl- und 4,4-Bis(2-phenylethyl)-piperidin-2-carbonitrile **189**, **191** und **193** erlauben. Dazu wurden nun zunächst Modellversuche mit 4,4-Diethyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**164**) durchgeführt, bei denen die Verbindung unter verschiedenen Bedingungen mit Essigsäure und Natriumcyanid umgesetzt wurde.

In ersten Experimenten wurde die Abhängigkeit der gebildeten Reaktionsprodukte von der zugesetzten Menge an Essigsäure betrachtet. Dabei wurden die Reaktionsansätze jeweils mit 3 Äquivalenten Natriumcyanid versetzt und die Äquivalentzahl an

Essigsäure variiert. Die Reaktion mit 2 Äquivalenten Essigsäure und 3 Äquivalenten Natriumcyanid ($c(\mathbf{164}) = 0.057 \text{ M}$) bei 70°C und einer Reaktionszeit von 1 h zeigte nach wässriger Aufarbeitung mit Phosphatpuffer ($c = 1.0 \text{ M}$, pH 7), dass sich laut ^1H NMR-Spektrum nur wenig Edukt umgesetzt und sich selektiv das gewünschte 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitril **189** gebildet hatte (Verhältnis $(\mathbf{189}+\mathbf{190}+\mathbf{183}+\mathbf{184})/\mathbf{164} = 14/86$ und $\mathbf{189}/\mathbf{190}/\mathbf{183}/\mathbf{184} = 100/0/0/0$, Tab. 4, Eintrag 1).

Um nun die Umsetzung zu erhöhen, wurde die Reaktion bei einer höheren Konzentration des Edukts **164** ($c = 0.11 \text{ M}$) und unter Zusatz von nun 2.5 Äquivalenten Essigsäure, bei gleichbleibender Menge an Natriumcyanid (3 Äquiv.) bei 70°C wiederholt. Neben der Bildung des geschützten Piperidin-2-carbonitrils **189** (Produktanteil 86%), wurde nun auch die Bildung des geschützten *cis*-Piperidin-2,6-dicarbonitrils **190** (Produktanteil 14%) beobachtet, wobei sich der Umsatz^{IV} auf 41% erhöht hatte (Verhältnis $(\mathbf{189}+\mathbf{190}+\mathbf{183}+\mathbf{184})/\mathbf{164} = 41/59$ und $\mathbf{189}/\mathbf{190}/\mathbf{183}/\mathbf{184} = 86/14/0/0$, Tab. 4, Eintrag 2).

Im Weiteren wurde die Reaktion von **164** ($c = 0.057 \text{ M}$) mit jeweils 3 Äquivalenten Essigsäure und Natriumcyanid bei 70°C untersucht. Neben den geschützten α -Cyanopiperidinen **189** (Produktanteil 54%) und **190** (Produktanteil 40%) wurden jetzt auch geringe Mengen der entschützten Piperidin-2,6-dicarbonsäuren **183** und **184** gefunden. Der Umsatz lag für diese Reaktion bei 83%. Das 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitril **189** konnte dabei in einer Ausbeute von 33% isoliert werden (Verhältnis $(\mathbf{189}+\mathbf{190}+\mathbf{183}+\mathbf{184})/\mathbf{164} = 83/17$ und $\mathbf{189}/\mathbf{190}/\mathbf{183}/\mathbf{184} = 54/40/3/3$, Tab. 4, Eintrag 3).

Die weitere Erhöhung des Essigsäurezusatzes auf 4 bzw. 5 Äquivalente bei einer gleichbleibenden Menge an Natriumcyanid (3 Äquiv.) führte im Folgenden zwar zu einem vollständigen Umsatz des Edukts **164**, aber auch zu einem hohen Anteil an entschützten α -Cyanopiperidinen **183** und **184** und einer nur noch geringen Men-

^{IV} In den ^1H NMR-Spektren der Rohprodukte lassen sich die Signalsätze des jeweiligen Edukts und aller Produkte eindeutig zuordnen. Edukt und Produkte weisen zudem mindestens ein von anderen Signalen getrenntes Signal auf. Die Integrale dieser Signale ermöglichen somit die Bestimmung der jeweiligen Produktanteile und des Umsatzes der Reaktion.

ge an geschütztem 1,2,3,4-Tetrahydropiperidin-2-carbonitril **189** (Eintrag 4: Verhältnis $(\mathbf{189}+\mathbf{190}+\mathbf{183}+\mathbf{184})/\mathbf{164} = 100/0$ und $\mathbf{189}/\mathbf{190}/\mathbf{183}/\mathbf{184} = 8/38/27/27$. Eintrag 5: Verhältnis $(\mathbf{189}+\mathbf{190}+\mathbf{183}+\mathbf{184})/\mathbf{164} = 100/0$ und $\mathbf{189}/\mathbf{190}/\mathbf{183}/\mathbf{184} = 3/23/37/37$, Tab. 4).

In weiteren Versuchen wurde nun der Zusatz an Essigsäure konstant gehalten (3 Äquiv.) und die zugesetzte Menge an Natriumcyanid variiert. Bei einer Reaktion mit 2 Äquivalenten Natriumcyanid hatte sich das Edukt **164** nach 1 h bei 70 °C fast vollständig umgesetzt, wobei sich jedoch zugleich ein hoher Anteil an entschützten α -Cyanopiperidinen **183** und **184** im Vergleich zu den geschützten Verbindungen **189** und **190** gebildet hatte (Verhältnis $(\mathbf{189}+\mathbf{190}+\mathbf{183}+\mathbf{184})/\mathbf{164} = 98/2$ und $\mathbf{189}/\mathbf{190}/\mathbf{183}/\mathbf{184} = 15/15/38/35$, Tab. 4, Eintrag 6).

Unter Zusatz von 3 Äquivalenten Essigsäure und Erhöhung des Natriumcyanidanteils auf 4 Äquivalente wurde im ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts die bevorzugte Bildung von **189** (Produktanteil 94%) beobachtet, jedoch nur eine geringe Umsetzung des Edukts **164** (20%) (Verhältnis $(\mathbf{189}+\mathbf{190}+\mathbf{183}+\mathbf{184})/\mathbf{164} = 20/80$ und $\mathbf{189}/\mathbf{190}/\mathbf{183}/\mathbf{184} = 94/6/0/0$, Tab. 4, Eintrag 7). Daraufhin wurde versucht den Umsatz des 1,4-Dihydropyridins **164** zu steigern, indem die Konzentration des Edukts **164** von 0.058 M auf 0.12 M angehoben wurde. Der Umsatz erhöhte sich jedoch nur von 20 auf 32%. Zudem war ein leichter Anstieg des Anteils an **190** festzustellen (Verhältnis $(\mathbf{189}+\mathbf{190}+\mathbf{183}+\mathbf{184})/\mathbf{164} = 32/68$ und $\mathbf{189}/\mathbf{190}/\mathbf{183}/\mathbf{184} = 90/10/0/0$, Tab. 4, Eintrag 8).

In den weiteren Experimenten wurden nun stets gleiche molare Mengen an Natriumcyanid und Essigsäure eingesetzt, da die bisherigen Ergebnisse darauf hindeuten, dass ein Überschuss an Säure zu einer Abspaltung der *N*-Silylgruppe führt, während bei einem Überschuss an Natriumcyanid der Umsatz zurückgeht. Die Reaktion von **164** mit je einem Äquivalent an Essigsäure und an Natriumcyanid bei 70 °C zeigte zwar **189** als Hauptprodukt, jedoch war die Umsetzung sehr gering (Verhältnis $(\mathbf{189}+\mathbf{190}+\mathbf{183}+\mathbf{184})/\mathbf{164} = 24/76$ und $\mathbf{189}/\mathbf{190}/\mathbf{183}/\mathbf{184} = 94/6/0/0$, Tab. 4, Eintrag 9).

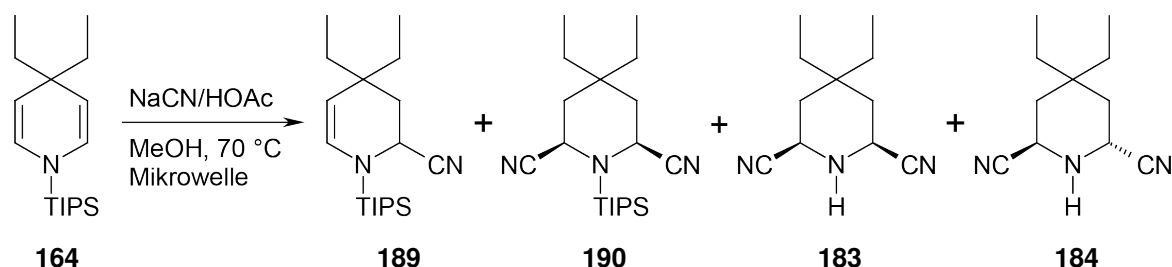
Bei ansonsten gleich bleibenden Reaktionsbedingungen wurden im nächsten Versuch die Mengen an Essigsäure und Natriumcyanid auf jeweils 2 Äquivalente erhöht. Das ^1H NMR-Spektrum des dabei erhaltenen Rohprodukts zeigte neben geringen Mengen an entschützten α -Cyanopiperidinen **183** und **184**, die Bildung von **189** in einem Anteil von 54% und von **190** in einem Anteil von 36% an, wobei sich mit 81% die Umsetzung deutlich verbessert hatte. Das geschützte 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitril **189** konnte in diesem Fall in einer Ausbeute von 33% isoliert werden (Verhältnis $(\mathbf{189}+\mathbf{190}+\mathbf{183}+\mathbf{184})/\mathbf{164} = 81/19$ und $\mathbf{189}/\mathbf{190}/\mathbf{183}/\mathbf{184} = 54/36/5/5$, Tab. 4, Eintrag 10).

Um die Menge an gebildetem 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitril **189** zu erhöhen, wurde als nächstes die Reaktionszeit von 1 h auf 2 h verlängert. Dies führte unter Zusatz von je 2 Äquivalenten Essigsäure und Natriumcyanid zwar zu einer fast vollständigen Umsetzung, aber auch zu einem verhältnismäßig hohen Anteil an Piperidin-2,6-dicarbonitrilen **190**, **183** und **184** (Verhältnis $(\mathbf{189}+\mathbf{190}+\mathbf{183}+\mathbf{184})/\mathbf{164} = 95/5$ und $\mathbf{189}/\mathbf{190}/\mathbf{183}/\mathbf{184} = 33/47/10/10$, Tab. 4, Eintrag 11).

Eine weitere Erhöhung des Essigsäure- und Natriumcyanidzusatzes auf jeweils 4 Äquivalente im Reaktionsgemisch führte ebenfalls zu einer höheren Umsetzung im Vergleich zur Reaktion mit jeweils 2 bzw. 3 Äquivalenten Essigsäure und Natriumcyanid (Tab. 4, Einträge 3 und 10), aber erneut auch zur Abnahme des gebildeten Anteils an 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitril **189** (Verhältnis $(\mathbf{189}+\mathbf{190}+\mathbf{183}+\mathbf{184})/\mathbf{164} = 86/14$ und $\mathbf{189}/\mathbf{190}/\mathbf{183}/\mathbf{184} = 48/46/3/2$, Tab. 4, Eintrag 12).

Die beobachtete Tendenz, wonach eine Steigerung des Umsatzes mit einer Abnahme der Bildung von **189** einhergeht, konnte auch bei weiterer Erhöhung der zugesetzten Mengen an Essigsäure und Natriumcyanid auf 5 Äquivalente beobachtet werden. Bei einer nun fast vollständigen Umsetzung von 96%, sank der Anteil an **189** auf 30%, während der Anteil des geschützten Piperidin-2,6-dicarbonitrils **190** auf 63% anstieg. Die entschützten Piperidin-2,6-dicarbonitrile **183** und **184** waren in geringer Menge zu beobachten (Verhältnis $(\mathbf{189}+\mathbf{190}+\mathbf{183}+\mathbf{184})/\mathbf{164} = 96/4$ und $\mathbf{189}/\mathbf{190}/\mathbf{183}/\mathbf{184} = 30/63/3/3$, Tab. 4, Eintrag 13).

Tab. 4 Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Darstellung des *N*-silylgeschützten 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitrils **189** und Piperidin-2,6-dicarbonitrils **190**^{a)}



c(164)		HOAc	NaCN	t	Produktverhältnis		Ausbeute	
Nr.	[M]	[Äquiv.]	[Äquiv.]	[h]	$\frac{\mathbf{189} + \mathbf{190} + \mathbf{183} + \mathbf{184}}{\mathbf{164}}$	[%] ^{b)}	$\mathbf{189}/\mathbf{190}/\mathbf{183}/\mathbf{184}$	[%] ^{b)}
1	0.057	2	3	1	14/86		100/0/0/0	— ^{d)}
2	0.11	2.5	3	1	41/59		86/14/0/0	— ^{d)}
3	0.057	3	3	1	83/17		54/40/3/3	189 33
4	0.057	4	3	1	100/0		8/38/27/27	— ^{d)}
5	0.057	5	3	1	100/0		3/23/37/37	— ^{d)}
6	0.059	3	2	1	98/2		15/15/38/35	— ^{d)}
7	0.058	3	4	1	20/80		94/6/0/0	— ^{d)}
8	0.12	3	4	1	32/68		90/10/0/0	— ^{d)}
9	0.056	1	1	1	24/76		94/6/0/0	— ^{d)}
10	0.057	2	2	1	81/19		54/36/5/5	189 33
11	0.057	2	2	2	95/5		33/47/10/10	— ^{d)}
12	0.058	4	4	1	86/14		48/46/3/2	— ^{d)}
13	0.056	5	5	1	96/4		30/63/3/3	— ^{d)}
14	0.11	5	5	1	99/1		18/77/3/3	— ^{d)}
15	0.23	5	5	1	100/0		9/86/3/2	190 74

^{a)} Das 1,4-Dihydropyridin **164** wurde in MeOH mit der angegebenen Menge an HOAc und NaCN versetzt und unter Mikrowellenbedingungen auf 70 °C erhitzt. ^{b)} ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts (siehe Fußnote ^{IV}, S. 41). ^{c)} Isolierte Ausbeute. ^{d)} Es wurde keine Ausbeute bestimmt.

Zusätzlich wurde an dieser Stelle die Reaktion zur Darstellung des *N*-silylgeschützten Piperidin-2,6-dicarbonitrils **190** optimiert. Aufgrund der Toxizität von Natriumcyanid wurde hierzu jedoch anstelle der Äquivalente an Essigsäure und Natriumcyanid, die Konzentration des Edukts **164** von 0.056 M auf 0.11 M erhöht. Wie sich aus dem ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts ergab, hatte sich in diesem Fall das Edukt nahezu vollständig umgesetzt, wobei der Anteil an 1,2,3,4-Tetrahydropyridin **189** auf 18% zurückgegangen war und sich der Anteil an Piperidin-2,6-dicarbonitril **190** auf 77% erhöht hatte. Die entschützten α -Cyanopiperidine **183** und **184** wurden erneut nur in sehr geringer Menge beobachtet (Verhältnis $(\mathbf{189}+\mathbf{190}+\mathbf{183}+\mathbf{184})/\mathbf{164} = 99/1$ und $\mathbf{189}/\mathbf{190}/\mathbf{183}/\mathbf{184} = 18/77/3/3$, Tab. 4, Eintrag 14).

Wurde **164** für die Umsetzung mit einer Konzentration von 0.23 M eingesetzt, war im ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts kein Edukt **164** mehr nachzuweisen und der Anteil an geschütztem Piperidin-2,6-dicarbonitril **190** betrug 86%. Es zeigten sich nur geringe Mengen an geschütztem 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitril **189** und an entschützten Piperidin-2,6-dicarbonitrilen **183** und **184**. Die Verbindung **190** ließ sich in diesem Fall in einer Ausbeute von immerhin 74% isolieren (Verhältnis $(\mathbf{189}+\mathbf{190}+\mathbf{183}+\mathbf{184})/\mathbf{164} = 100/0$ und $\mathbf{189}/\mathbf{190}/\mathbf{183}/\mathbf{184} = 9/86/3/2$, Tab. 4, Eintrag 15).

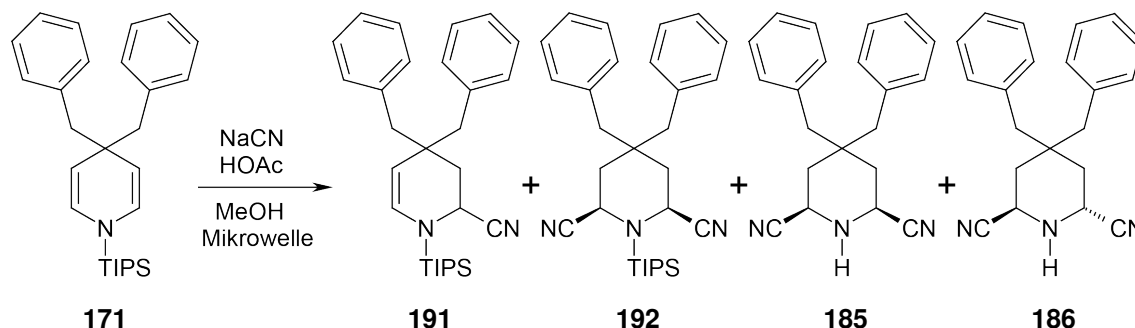
4.2.1.3 Darstellung des *N*-silylgeschützten 4,4-Dibenzyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carbonitrils **191 und 4,4-Dibenzylpiperidin-2,6-dicarbonitrils **192****

Für die Darstellung der 4,4-Dibenzylpiperidinderivate **191** und **192** sollte in gleicher Weise wie bei der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Gewinnung der Diethylpiperidinderivate **189** und **190** vorgegangen werden. Die Reaktionsbedingungen mussten dafür aber erneut optimiert werden. So zeigte die Reaktion etwa bei einem Zusatz von 4 Äquivalenten Essigsäure und 3 Äquivalenten Natriumcyanid nach 1 h bei 70 °C ($c(\mathbf{171}) = 0.041 \text{ M}$), wie erwartet, einen höheren Anteil an den entschützten Piperidin-2,6-dicarbonitrilen **185** und **186**, jedoch dominierte im Gegensatz zur

Reaktion mit 4,4-Diethyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**164**) nun deutlich das geschützte 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitril **191** im Vergleich zum geschützten Piperidin-2,6-dicarbonitril **192** (Verhältnis $(\mathbf{191}+\mathbf{192}+\mathbf{185}+\mathbf{186})/\mathbf{171} = 97/3$ und $\mathbf{191}/\mathbf{192}/\mathbf{185}/\mathbf{186} = 54/9/20/18$, Tab. 5, Eintrag 1).

Als Nächstes wurde die Hydrocyanierung mit jeweils 3 Äquivalenten Essigsäure und Natriumcyanid versucht. Dies führte zu einem Umsatz von 83%, wobei das 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitril **191** als Hauptprodukt gebildet wurde (Verhältnis $(\mathbf{191}+\mathbf{192}+\mathbf{185}+\mathbf{186})/\mathbf{171} = 83/17$ und $\mathbf{191}/\mathbf{192}/\mathbf{185}/\mathbf{186} = 83/8/3/3$, Tab. 5, Eintrag 2). Daraufhin wurden einem weiteren Reaktionsansatz jeweils 5 Äquivalente Essigsäure und Natriumcyanid zugesetzt. Dadurch konnte jedoch nur ein geringfügig höherer Anteil an 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitril **191** und ein nicht signifikant erhöhter Umsatz erzielt werden (Verhältnis $(\mathbf{191}+\mathbf{192}+\mathbf{185}+\mathbf{186})/\mathbf{171} = 85/15$ und $\mathbf{191}/\mathbf{192}/\mathbf{185}/\mathbf{186} = 89/11/0/0$, Tab. 5, Eintrag 3). Im nächsten Versuch wurde die Konzentration von **171** von 0.041 M auf 0.096 M erhöht. Die Umsetzung verlief nun fast vollständig, wobei das *N*-silylgeschützte Piperidin-2,6-dicarbonitril **192** mit einem Anteil von 29% im ^1H NMR-Spektrum nachzuweisen war und die Menge an gebildetem 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitril **191** unter diesen Reaktionsbedingungen nur noch 65% betrug (Verhältnis $(\mathbf{191}+\mathbf{192}+\mathbf{185}+\mathbf{186})/\mathbf{171} = 99/1$ und $\mathbf{191}/\mathbf{192}/\mathbf{185}/\mathbf{186} = 65/29/3/3$, Tab. 5, Eintrag 4).

Aufgrund der bisherigen Beobachtungen wurde **171**, wie beim vorletzten Versuch, bei einer Konzentration von 0.041 M und unter Zusatz von jeweils 5 Äquivalenten Essigsäure und Natriumcyanid bei 70 °C umgesetzt. Die Reaktionszeit wurde jedoch auf 2 h verlängert. Bei fast vollständigem Umsatz zeigte sich nun im ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts, dass sich 80% an 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitril **191** und 20% an Piperidin-2,6-dicarbonitril **192** gebildet hatten. So konnten bei diesem Versuch 66% des geschützten 4,4-Dibenzyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-dicarbonitrils **191** isoliert werden (Verhältnis $(\mathbf{191}+\mathbf{192}+\mathbf{185}+\mathbf{186})/\mathbf{171} = 97/3$ und $\mathbf{191}/\mathbf{192}/\mathbf{185}/\mathbf{186} = 80/20/0/0$, Tab. 5, Eintrag 5).

Tab. 5 Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Darstellung des *N*-silylgeschützten 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitrils **191** und Piperidin-2,6-dicarbonitrils **192**^{a)}

c(171)		HOAc	NaCN	t	T	Produktverhältnis	Ausbeute
Nr.	[M]	[Äquiv.]	[Äquiv.]	[h]	[°C]	$\frac{191+192+185+186}{171}$ [%] ^{b)}	Nr. [%] ^{c)}
1	0.041	4	3	1	70	97/3	54/9/20/18 — ^{d)}
2	0.040	3	3	1	70	83/17	85/8/3/3 — ^{d)}
3	0.041	5	5	1	70	85/15	89/11/0/0 — ^{d)}
4	0.096	5	5	1	70	99/1	65/29/3/3 — ^{d)}
5	0.041	5	5	2	70	97/3	80/20/0/0 191 66
6	0.18	5	5	1	70	100/0	60/33/4/3 — ^{d)}
7	0.16	5	5	1	90	100/0	31/62/4/3 192 48
8	0.16	5	5	2	90	100/0	29/57/8/5 — ^{d)}
9	0.17	5	5	4	90	97/3	51/34/8/6 — ^{d)}
10	0.16	5	5	6	90	94/6	60/24/9/6 — ^{d)}

^{a)} Das 1,4-Dihydropyridin **171** wurde in MeOH mit der angegebenen Menge an HOAc und NaCN versetzt und unter Mikrowellenbedingungen erhitzt. ^{b)} ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts (siehe Fußnote ^{IV}, S. 41). ^{c)} Isolierte Ausbeute. ^{d)} Es wurde keine Ausbeute bestimmt.

Zur Darstellung des geschützten Piperidin-2,6-dicarbonitrils **192** wurden die gleichen Bedingungen wie bei der Umsetzung gemäß Eintrag 4 in Tab. 5 gewählt, d.h. **164** wurde mit je 5 Äquivalenten Natriumcyanid und Essigsäure für 1 h bei 70 °C behandelt, jedoch wurde die Konzentration von **171** auf 0.18 M erhöht. Es konn-

te zwar ein vollständiger Umsatz erzielt werden, jedoch lag Verbindung **191**, obwohl sein Anteil abgenommen hatte, noch immer als Hauptprodukt vor (Verhältnis $(\mathbf{191}+\mathbf{192}+\mathbf{185}+\mathbf{186})/\mathbf{171} = 100/0$ und $\mathbf{191}/\mathbf{192}/\mathbf{185}/\mathbf{186} = 60/33/4/3$, Tab. 5, Eintrag 6). Daraufhin wurde in einem weiteren Experiment, bei ansonsten gleichen Bedingungen die Reaktionstemperatur auf 90 °C erhöht. Laut ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts betrug der Anteil an Piperidin-2,6-dicarbonitril **192** 62%, während der Anteil an 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitril **191** auf 31% zurückgegegangen war (Verhältnis $(\mathbf{191}+\mathbf{192}+\mathbf{185}+\mathbf{186})/\mathbf{171} = 100/0$ und $\mathbf{191}/\mathbf{192}/\mathbf{185}/\mathbf{186} = 31/62/4/3$, Tab. 5, Eintrag 7). Das *N*-silylgeschützte 4,4-Dibenzylpiperidin-2,6-dicarbonitril **192** konnte nun mit einer Ausbeute von 48% isoliert werden.

Bei weiteren Untersuchungen wurden unter sonst gleichen Bedingungen (5 Äquiv. HOAc, 5 Äquiv. NaCN, 90 °C, $c(\mathbf{171}) = 0.16\text{--}0.17\text{ M}$) nun die Reaktionszeiten auf 2, 4 und 6 h verlängert. Im Vergleich zur vorangegangenen Reaktion mit einer Reaktionsdauer von 1 h (Eintrag 7, Tab. 5) blieb der Anteil an geschütztem 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitril **191** mit 29% zunächst etwa gleich, stieg dann aber auf 51% und 60% an, während der Anteil an geschütztem Piperidin-2,6-dicarbonitril **192** von 57% auf 34% und schließlich 24% abnahm (Eintrag 8: Verhältnis $(\mathbf{191}+\mathbf{192}+\mathbf{185}+\mathbf{186})/\mathbf{171} = 100/0$ und $\mathbf{191}/\mathbf{192}/\mathbf{185}/\mathbf{186} = 29/57/8/5$. Eintrag 9: $(\mathbf{191}+\mathbf{192}+\mathbf{185}+\mathbf{186})/\mathbf{171} = 97/3$ und $\mathbf{191}/\mathbf{192}/\mathbf{185}/\mathbf{186} = 51/34/8/6$. Eintrag 10: $(\mathbf{191}+\mathbf{192}+\mathbf{185}+\mathbf{186})/\mathbf{171} = 94/6$ und $\mathbf{191}/\mathbf{192}/\mathbf{185}/\mathbf{186} = 60/24/9/6$, Tab. 5).

4.2.1.4 Darstellung des *N*-silylgeschützten 4,4-Bis(2-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carbonitrils **193** und 4,4-Bis(2-phenylethyl)-piperidin-2,6-dicarbonitrils **194**

Aufgrund der bei der Hydrocyanierung von **171** beobachteten Resultate wurde die analoge Umsetzung von *N*-Silyl-4-bis(2-phenylethyl)-1,4-dihydropyridin **176** zunächst mit je 5 Äquivalenten Essigsäure und Natriumcyanid bei 70 °C durchgeführt. Nach einer Reaktionsdauer von 1 h lag der Umsatz laut ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts bei 73%, der Anteil an geschütztem 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitril **193**

bei 52% und an geschütztem Piperidin-2,6-dicarbonitril **194** bei 42%. Die entschützten α -Cyanopiperidine **187** und **188** waren in geringer Menge (je 3%) entstanden. Die Verbindung **193** konnte hierbei in einer Ausbeute von 31% isoliert werden (Verhältnis $(\mathbf{193}+\mathbf{194}+\mathbf{187}+\mathbf{188})/\mathbf{176} = 73/27$ und $\mathbf{193}/\mathbf{194}/\mathbf{187}/\mathbf{188} = 52/42/3/3$, Tab. 6, Eintrag 1).

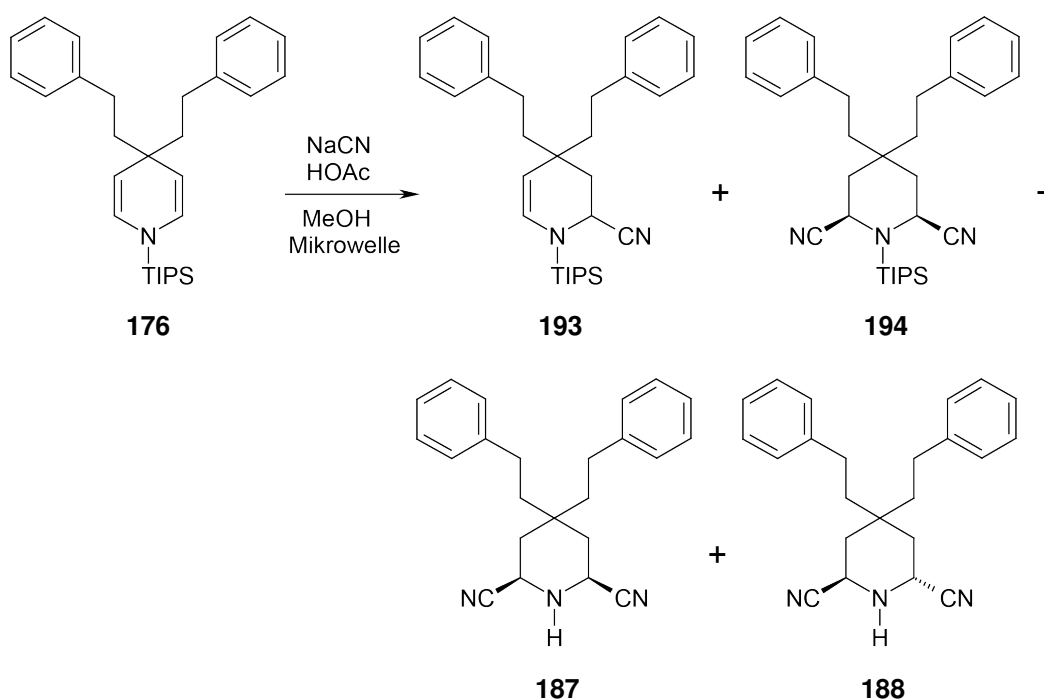
Es wurde anschließend noch versucht, die Bildung von **193** zu optimieren, indem der Zusatz an Essigsäure und Natriumcyanid auf jeweils 3 Äquivalente erniedrigt wurde. Wegen der dabei zu erwartenden geringen Umsetzung bei einer Reaktionszeit von 1 h, wurde diese auf 2 h verlängert. Es zeigte sich, dass das 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitril **193** und das geschützte Piperidin-2,6-dicarbonitril **194** jedoch lediglich in vergleichbarem Verhältnis zueinander entstanden, bei einem Umsatz von 82%. Die entschützten Piperidin-2,6-dicarbonitrile **187** und **188** entstanden ebenfalls in geringer Menge (Verhältnis $(\mathbf{193}+\mathbf{194}+\mathbf{187}+\mathbf{188})/\mathbf{176} = 82/18$ und $\mathbf{193}/\mathbf{194}/\mathbf{187}/\mathbf{188} = 43/43/7/7$, Tab. 6, Eintrag 2).

Im Weiteren sollte die Reaktion für die Darstellung des Piperidin-2,6-dicarbonitrils **194** optimiert werden. Hierfür wurde zunächst die Konzentration von **176** von 0.037 M auf 0.15 M erhöht. Außerdem wurden der Reaktion jeweils 5 Äquivalente Essigsäure und Natriumcyanid zugesetzt. Nach einer Reaktionsdauer von 1 h bei 70 °C konnte beobachtet werden, dass bei einem Umsatz von 87%, sich zwar geringe Mengen an entschützten α -Cyanopiperidinen **187** und **188** gebildet hatten, das geschützte Piperidin-2,6-dicarbonitril **194** nun aber in einem Anteil von 57% und das geschützte 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitril **193** in einem Anteil von 36% vorlagen. (Verhältnis $(\mathbf{193}+\mathbf{194}+\mathbf{187}+\mathbf{188})/\mathbf{176} = 87/13$ und $\mathbf{193}/\mathbf{194}/\mathbf{187}/\mathbf{188} = 36/57/4/4$, Tab. 6, Eintrag 3).

Um den Umsatz des Edukts **176** zu erhöhen und die Bildung von **194** weiter zu steigern, wurde im nächsten Versuch die Temperatur auf 90 °C erhöht und die Reaktionszeit auf 2 h verlängert. In diesem Fall war der Umsatz fast vollständig. Neben ge-

ringen Mengen an entschützten α -Cyanopiperidinen **187** und **188** lag das geschützte Piperidin-2,6-dicarbonitril **194** zu immerhin 63% und das 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitril **193** zu 21% vor. Die Verbindung **194** konnte so in einer Ausbeute von 56% erhalten werden (Verhältnis $(\mathbf{193}+\mathbf{194}+\mathbf{187}+\mathbf{188})/\mathbf{176} = 98/2$ und $\mathbf{193}/\mathbf{194}/\mathbf{187}/\mathbf{188} = 21/63/8/8$, Tab. 6, Eintrag 4).

Tab. 6 Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Darstellung des *N*-silylgeschützten 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitrils **193** und Piperidin-2,6-dicarbonitrils **194**^{a)}



c(176)		HOAc	NaCN	t	T	Produktverhältnis	Ausbeute	
Nr.	[M]	[Äquiv.]	[Äquiv.]	[h]	[°C]	$\frac{\mathbf{193}+\mathbf{194}+\mathbf{187}+\mathbf{188}}{\mathbf{176}}$ [%] ^{b)}	$\mathbf{193}/\mathbf{194}/\mathbf{187}/\mathbf{188}$ [%] ^{b)}	Nr. [%] ^{c)}
1	0.038	5	5	1	70	73/27	52/42/3/3	193 31
2	0.037	3	3	2	70	82/18	43/43/7/7	— ^{d)}
3	0.15	5	5	1	70	87/13	36/57/4/4	— ^{d)}
4	0.14	5	5	2	90	98/2	21/63/8/8	194 56

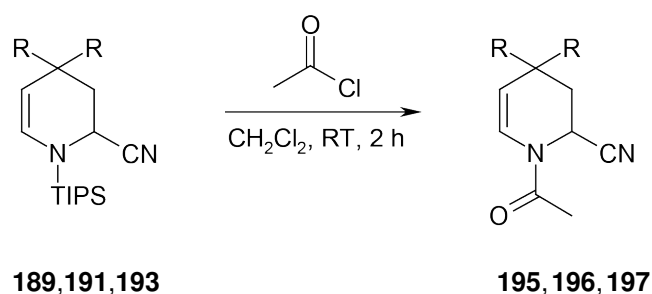
^{a)} Das 1,4-Dihydropyridin **176** wurde in MeOH mit der angegebenen Menge an HOAc und NaCN versetzt und unter Mikrowellenbedingungen erhitzt. ^{b)} ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts (siehe Fußnote ^{IV}, S. 41). ^{c)} Isolierte Ausbeute. ^{d)} Es wurde keine Ausbeute bestimmt.

4.2.1.5 Austausch der *N*-Silylgruppe durch einen *N*-Acetylrest

Um die synthetische Vielseitigkeit der *N*-silylgeschützten Enamine **189**, **191** und **193** aufzuzeigen, diese etwa auch für α -Amidoalkylierungsreaktionen verwenden zu können, sollten sie in die entsprechenden *N*-acetylgeschützten Derivate **195**, **196** und **197** überführt werden.

Für die Synthese von **195**, **196** und **197** wurden die *N*-Silyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carbonitrile **189**, **191** und **193** bei Raumtemperatur mit 2 Äquivalenten Acetylchlorid versetzt. Nach einer Reaktionsdauer von 2 h war die Umsetzung vollständig und die *N*-acetylgeschützten Derivate **195**, **196** und **197** konnten in hohen Ausbeuten (85–93%) isoliert werden.

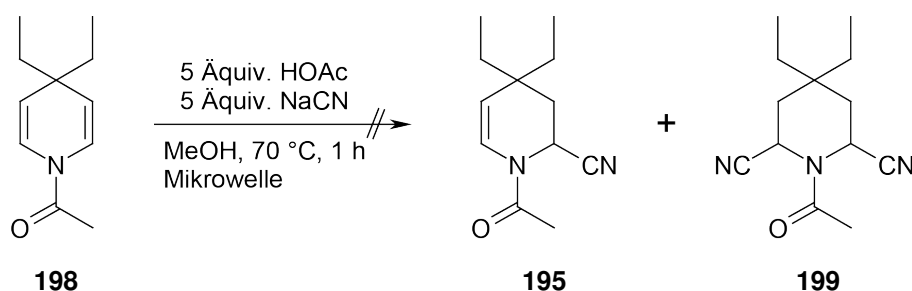
Tab. 7 Darstellung der *N*-acetylgeschützten 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitrile **195**, **196** und **197**^{a)}



Edukt			Produkt	
Nr.	R	Nr.	Nr.	Ausbeute [%]
1	Et	189	195	87
2	Bn	191	196	93
3	CH ₂ CH ₂ Ph	193	197	85

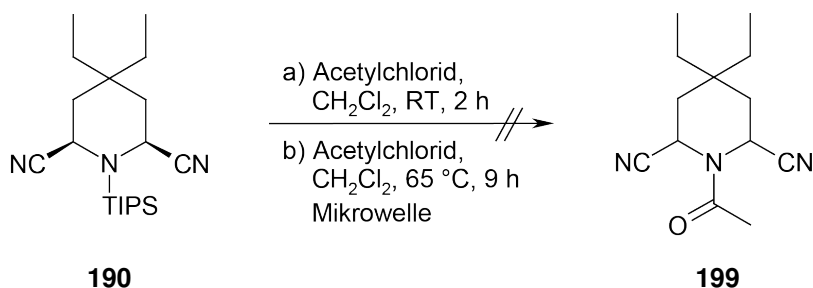
^{a)} Die Enamine **189**, **191** und **193** wurden in CH₂Cl₂ bei RT mit 2 Äquiv. AcCl versetzt. Die Reaktionsdauer betrug 2 h.

An dieser Stelle wurde zudem noch untersucht, ob auch *N*-acetylierte 1,4-Dihydropyridine ähnlich den *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen bei vergleichbaren Reaktionsbedingungen eine Hydrocyanierungsreaktion eingehen und sich *N*-acetylgeschützte α -Cyanopiperidine auch auf diesem Weg herstellen lassen. Dazu wurde das *N*-acetylgeschützte 4,4-Diethyl-1,4-dihydropyridin **198** mit jeweils 5 Äquivalenten Essigsäure und Natriumcyanid versetzt und in der Mikrowelle für 1 h auf 70 °C erhitzt. Im ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts konnte jedoch keine Umsetzung des Edukts **198** zu **195** und **199** beobachtet werden (Schema 41).



Schema 41 Versuch der Hydrocyanierung von *N*-Acetyl-4,4-Diethyl-1,4-dihydropyridin (**198**) unter Zusatz von Essigsäure und Natriumcyanid

Vollständigkeitshalber wurde auch die Möglichkeit untersucht, *N*-silylierte Piperidin-2,6-dicarbonitrile in *N*-Acetylderivate zu überführen. Hierfür wurde das *N*-silylgeschützte 4,4-Diethyl-2,6-dicarbonitril **190** mit 3 Äquivalenten Acetylchlorid versetzt. Als nach 2 h bei Raumtemperatur keine Umsetzung beobachtbar war, wurde der Versuch bei 65 °C in der Mikrowelle unter Zusatz von 10 Äquivalenten Acetylchlorid wiederholt. Selbst in diesem Fall konnte nach einer Reaktionszeit von 9 h keine Umsetzung des Edukts **190** zu **199** festgestellt werden (Schema 42).



Schema 42 Versuch der Acetylierung von *cis*-4,4-Diethyl-1-triisopropylsilylpiperidin-2,6-dicarbonitril (**190**) mit Acetylchlorid

4.2.1.6 Synthese entschützter Piperidin-2-carbonitrile

Die *N*-silylgeschützten 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitrile **189**, **191** und **193** boten sich auch als Ausgangsverbindungen für die Darstellung der Piperidin-2-carbonitrile **200**, **201** und **202** an. Wurden die α -Cyanopiperidine **189**, **191** und **193** mit 2.5 Äquivalenten Natriumcyanoborhydrid in Methanol sowie 5 Äquivalenten HCl in Et₂O umgesetzt, ließen sich die entsprechenden Piperidin-2-carbonitrile **200**, **201** und **202** in der Tat in guten Ausbeuten von 74–84% isolieren (Tab. 8).

Tab. 8 Darstellung der entschützten Piperidin-2-carbonitrile **200**, **201** und **202**

Edukt			Produkt	
Nr.	R	Nr.	Nr.	Ausbeute [%]
1	Et	189	200	74
2	Bn	191	201	83
3	CH ₂ CH ₂ Ph	193	202	84

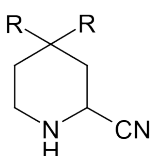
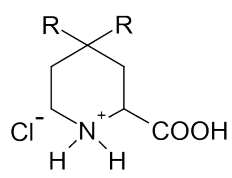
^{a)} Die Mononitrile **189**, **191** und **193** wurden in CH₂Cl₂ vorgelegt und bei RT mit 2.5 Äquiv. NaBH₃CN in MeOH und 5 Äquiv. HCl in Et₂O versetzt. Die Reaktionsdauer betrug 1 h.

4.2.2 Hydrolyse der α -Aminonitrile zu α -Aminocarbonsäuren

Die oben beschriebenen α -Aminonitrile **200**, **201** und **202** sollten schließlich für die Darstellung 4,4-disubstituierter α -Aminocarbonsäuren genutzt werden. Die Umsetzungen der entschützten Piperidin-2-carbonitrile **200**, **201** und **202** ließen sich durch

Erhitzen zum Rückfluss in konzentrierter wässriger HCl/1,4-Dioxan-Lösung (1:1) erreichen. Die gewünschten Carbonsäurederivate **203**, **204** und **205** konnten so in guten Ausbeuten von 78–87% isoliert werden (Tab. 9).

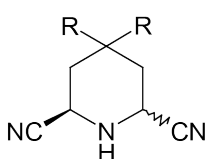
Tab. 9 Darstellung der Piperidin-2-carbonsäuren **203**, **204** und **205**

			
200,201,202		203,204,205	
Edukt Nr. R Nr.		Produkt Nr. Ausbeute [%]	
1	Et	200	203 78
2	Bn	201	204 83
3	CH ₂ CH ₂ Ph	202	205 87

a) Die Mononitrile **200**, **201** und **202** wurden in konz. aq. HCl/1,4-Dioxan (1:1) für 3 h zum Rückfluss erhitzt.

In gleicher Weise sollten die Piperidin-2,6-dicarbonitrile **183–188** in die Piperidin-2,6-dicarbonsäuren **206–211** überführt werden. Bei der Umsetzung war zu befürchten, dass die in reiner Form eingesetzten *cis*- und *trans*-konfigurierten Edukte einer Isomerisierung unterliegen. Dies war jedoch erfreulicherweise nicht zu beobachten. So lieferten die Hydrolysen der Dinitrile **183–188** unter den für die Mononitrile verwendeten Reaktionsbedingungen (konz. aq. HCl/1,4-Dioxan (1:1), 3 h, Rückfluss) die 4,4-disubstituierten Piperidin-2,6-dicarbonsäuren **206–211** ohne erkennbare Isomerisierung in hohen Ausbeuten von 83–95% (Tab. 10).

Tab. 10 Darstellung der Piperidin-2,6-dicarbonsäuren **206–211**

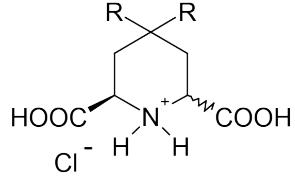


183–188

konz. aq. HCl/
1,4-Dioxan (1:1)

→

Rückfluss, 3 h



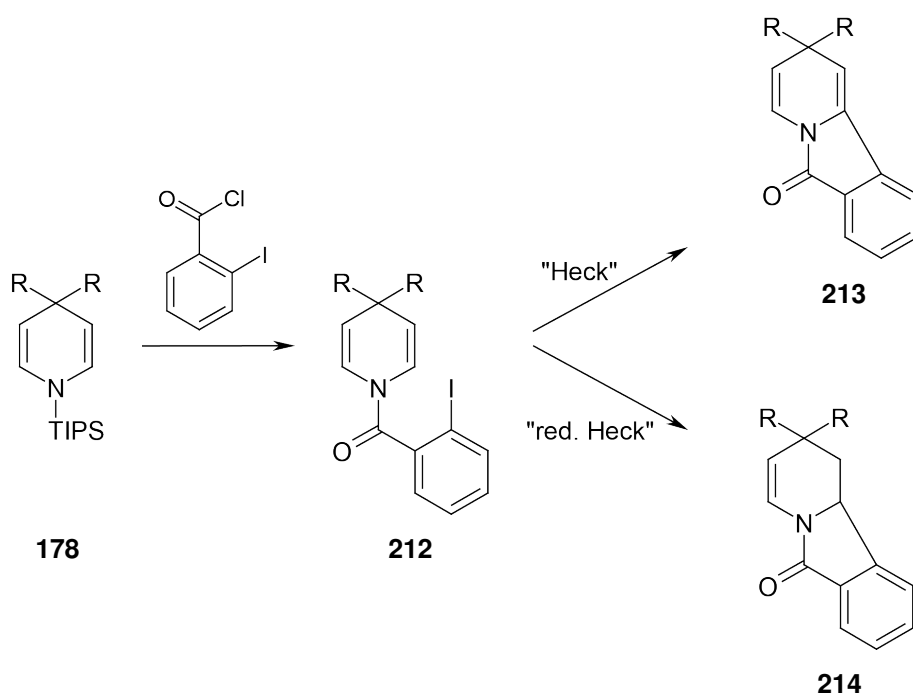
206–211

Edukt			Produkt		
Nr.	R		Nr.		Ausbeute [%]
1	Et	▲CN 183	▲COOH 206		87
2	Et	▤CN 184	▤COOH 207		83
3	Bn	▲CN 185	▲COOH 208		85
4	Bn	▤CN 186	▤COOH 209		83
5	CH ₂ CH ₂ Ph	▲CN 187	▲COOH 210		96
6	CH ₂ CH ₂ Ph	▤CN 188	▤COOH 211		95

a) Die Dinitrile **183–188** wurden in konz aq. HCl/1,4-Dioxan (1:1) für 3 h zum Rückfluss erhitzt.

4.3 Darstellung 2,2-disubstituierter Pyrido- und 1,10b-Dihydropyrido[2,1-a]isoindol-6(2H)-one

N-Silyl-1,4-dihydropyridine bieten sich aufgrund ihrer Doppelbindungen und der Möglichkeit zum Schutzgruppenwechsel für die Synthese annellierter Systeme über intramolekulare Heck-Reaktionen an. Die Reaktionen *N*-silylgeschützter Dihydropyridine **178** mit 2-Iodobenzoylchlorid sollten mögliche Ausgangsverbindungen **212** für Heck-Reaktionen liefern, die unter nicht reduktiven bzw. reduktiven Reaktionsbedingungen schließlich zu den Verbindungen **213** bzw. **214** cyclisierbar sein sollten (Schema 43). Besonders geeignet erscheinen die 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridine **178** für nicht reduktive Heck-Reaktionen, da in diesem Fall keine Doppelbindungsisomere, wie sie etwa von Grigg et al.⁶² und Mangeney et al.⁶⁴ beobachtet wurden (Kapitel 2.3, S. 14) als Nebenprodukte gebildet werden können.

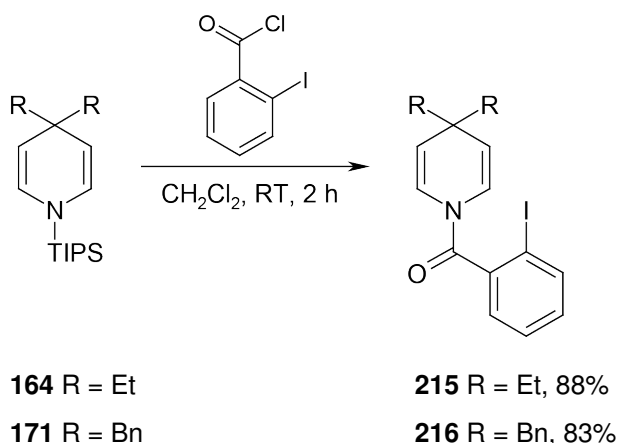


Schema 43 Acylierung der *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine **178** und anschließende hypothetische intramolekulare Heck-Reaktion zu den Verbindungen **213** und **214**

4.3.1 Darstellung 4,4-disubstituierter

N-(2-Iodbenzoyl)-1,4-dihydropyridine

Für die Darstellung der für die geplanten Heck-Reaktionen erforderlichen Acylierungsprodukte **215** und **216** wurden die *N*-silylgeschützten 1,4-Dihydropyridine **164** und **171** bei Raumtemperatur mit 2 Äquivalenten 2-Iodbenzoylchlorid umgesetzt. Nach einer Reaktionsdauer von 2 h konnten die gewünschten Produkte **215** und **216** in Ausbeuten von 88 und 83% isoliert werden (Schema 44). Das für die Acylierungsreaktion nötige 2-Iodbenzoylchlorid wurde durch Umsetzung von 2-Iodbenzoesäure mit Thionylchlorid erhalten und ohne weitere Reinigung für die Acylierungsreaktion verwendet.

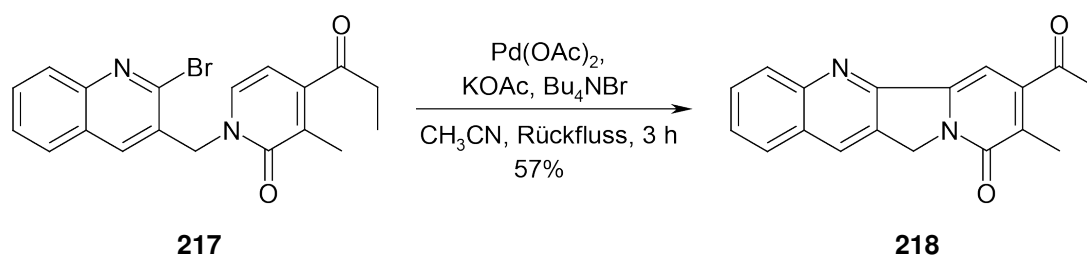


Schema 44 Darstellung der *N*-Acyl-1,4-dihydropyridine **215** und **216**

4.3.2 Darstellung 2,2-disubstituierter

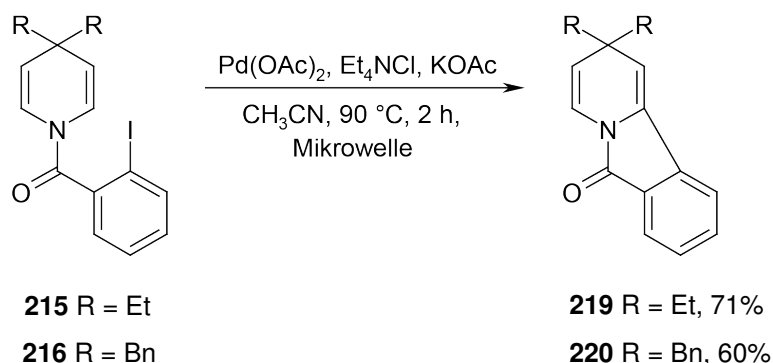
Pyrido[2,1-a]isoindol-6(2H)-one

Für Heck-Arylierungen fanden Jeffery's phosphinfreie Bedingungen¹⁰² eine breite Anwendung.¹⁰³ Ein Beispiel stellt die intramolekulare Reaktion von Verbindung **217** zum Mappacin Keton **218** nach Comins und Saha dar, die in Acetonitril unter Zusatz von 0.17 Äquivalenten $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 1.6 Äquivalenten Bu_4NBr und 3.3 Äquivalenten KOAc erfolgte. Nach einer Reaktionsdauer von 3 h wurde das Produkt **218** in einer Ausbeute von 57% erhalten (Schema 45).¹⁰⁴



Schema 45 Intramolekulare Heck-Reaktion des *N*-Acyl-2,3-dihydro-4-pyridons **217** nach Comins und Saha¹⁰⁴

In der vorliegenden Arbeit wurde nun versucht, die *N*-Acyl-1,4-dihydropyridine **215** und **216** in einer Heck-Reaktion unter von Jeffery entwickelten Bedingungen zu cyclisieren. Dazu wurden die Edukte **215** und **216** mit 0.3 Äquivalenten $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 2.0 Äquivalenten Et_4NCl und 3.0 Äquivalenten KOAc bei 90 °C umgesetzt. Die gewünschten Isoindolone **219** und **220** konnten dabei in der Tat nach einer Reaktionsdauer von 2 h in Ausbeuten von 71 und 60% isoliert werden (Schema 46).

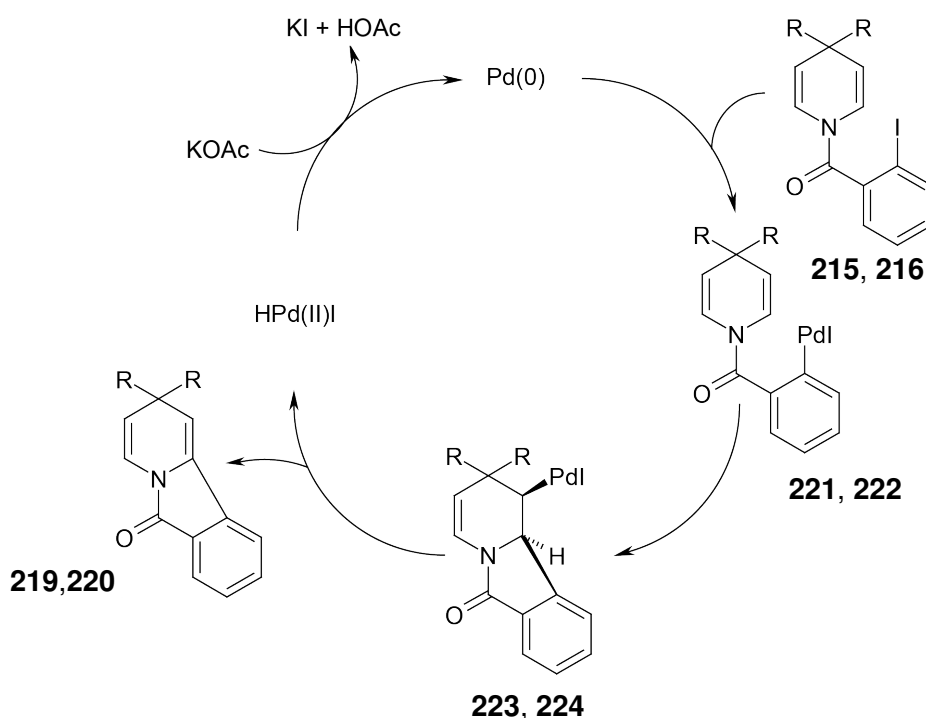


Schema 46 Darstellung der Pyrido[2,1-*a*]isoindolone **219** und **220**

Für Heck-Reaktionen wird allgemein ein Mechanismus angenommen, der vereinfacht beschrieben aus einer oxidativen Addition eines Aryl- oder Vinylhalogenids an einen $\text{Pd}(0)$ -Komplex, einer sich anschließenden Insertion eines Olefins in den gebildeten $\text{Pd}(\text{II})$ -Komplex und der β -Eliminierung von $\text{HPd}(\text{II})\text{X}$ unter Freisetzung des substituierten Olefins besteht. Für die Eliminierung ist es im Allgemeinen notwendig, dass das β -ständige H-Atom und die Pd-Gruppe *syn* zueinander angeordnet sind. Zur Regenerierung von $\text{Pd}(0)$ aus dem $\text{HPd}(\text{II})\text{X}$ -Komplex ist zudem der Zusatz einer Base nötig.^{105,106}

Unter klassischen Heck-Bedingungen werden Phosphinliganden zur Stabilisierung der aktiven Pd(0)-Komplexe eingesetzt. Unter den phosphinfreien von Jeffery entwickelten Bedingungen sollen die im Gemisch enthaltenen Tetraalkylammoniumsalze das Gleichgewicht zwischen dem Hydridopalladium-Komplex und der katalytisch aktiven Pd(0) Spezies zugunsten der letzteren verschieben. Der genaue Mechanismus ist bislang noch nicht geklärt.^{107,108}

Schema 47 zeigt den hypothetischen Mechanismus für die Heck-Reaktion der 4,4-disubstituierten *N*-Acyl-1,4-dihydropyridine **215** und **216**. Oxidative Addition des Aryl-iodids an Pd(0) führt demnach zu den Verbindungen **221** und **222**, die anschließend durch Olefininsertion zu **223** und **224** cyclisieren. Eine *syn*-Anordnung des β -ständigen H-Atoms und der Pd-Gruppe ist hier nicht möglich. Nach Literaturangaben⁶³ ist die Anwesenheit einer Amidfunktion wichtig für das Gelingen der Reaktion. Pd(0) kann schließlich durch den Zusatz von KOAc und vermutlich, wie oben bereits erwähnt, unter Einfluss des Ammoniumsalzes aus HPd(II)I regeneriert werden.

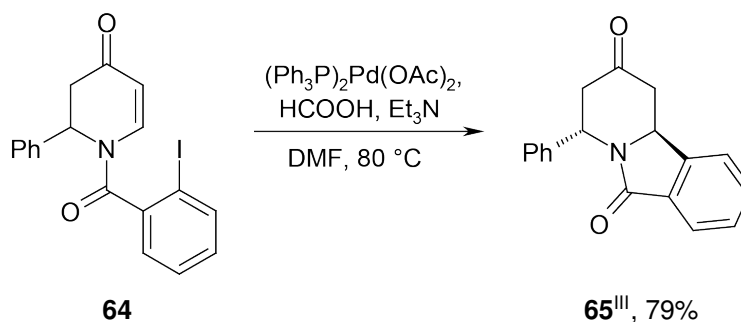


Schema 47 Hypothetischer Reaktionsmechanismus der intramolekularen, nicht reduktiven Heck-Reaktion der *N*-Acyl-1,4-dihydropyridine **215** und **216** zu den Pyrido[2,1-a]isoindolonen **219** und **220**

4.3.3 Darstellung 2,2-disubstituierter

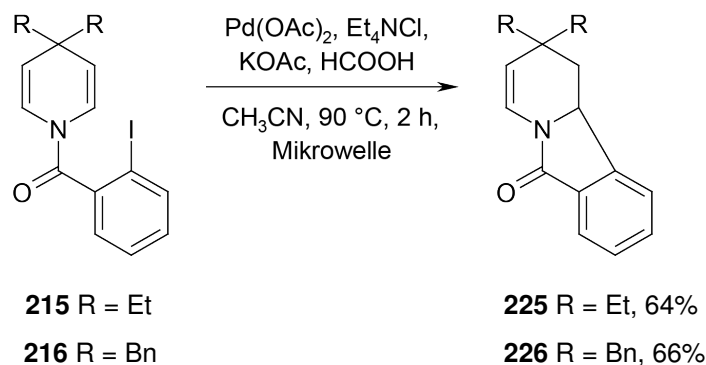
1,10b-Dihydropyrido[2,1-a]isoindol-6(2H)-one

In Anwesenheit einer Hydridquelle ist es mit der Heck-Reaktion möglich, zu den reduzierten Kupplungsprodukten zu gelangen. Laut Literatur wird der Reaktion für diesen Fall üblicherweise Ameisensäure zugesetzt. Ein Beispiel für eine Heck-Reaktion unter reduktiven Bedingungen wurde von Comins et al. veröffentlicht. In diesem Beispiel wurde das Dihydropyridon **64** mit katalytischen Mengen an $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 4 Äquivalenten Ameisensäure und 4 Äquivalenten Triethylamin in DMF bei 80 °C zur Verbindung **65** umgesetzt (Ausbeute 79%, Schema 48).⁶³



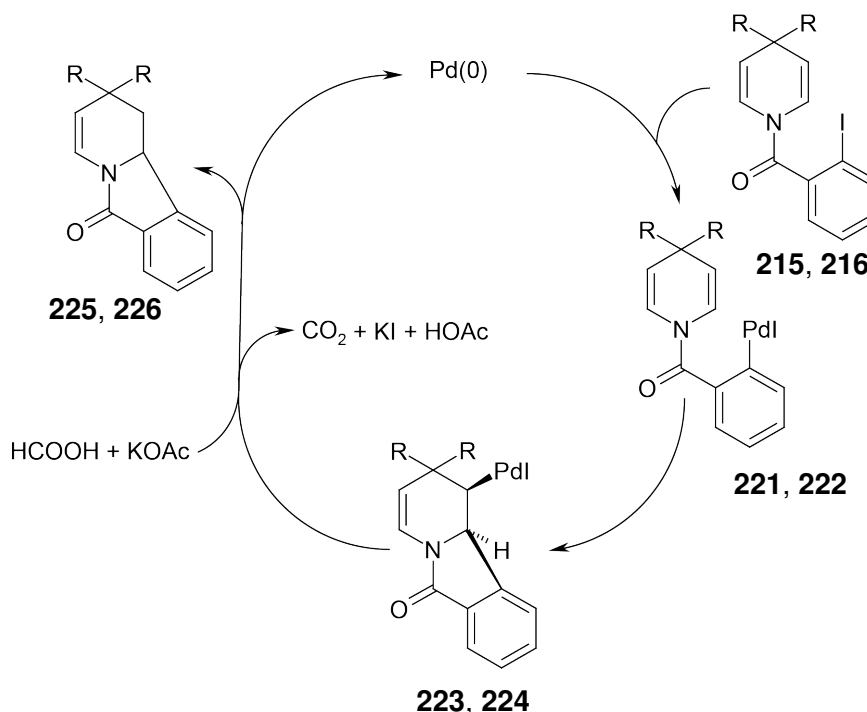
Schema 48 Intramolekulare, reduktive Heck-Reaktion des *N*-Acyl-2,3-dihydro-4-pyridons **64** nach Comins et al.⁶³

Die reduktive Heck-Reaktion der Ausgangsverbindungen **215** und **216** wurde analog zu der in Abschnitt 4.3.2 beschriebenen nicht reduktiven Heck-Reaktion (unter Jeffery-Bedingungen, d. h. 0.3 Äquiv. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 2.0 Äquiv. Et_4NCl , 3.0 Äquiv. KOAc) durchgeführt, wobei dem Reaktionsansatz zusätzlich 2.0 Äquivalente Ameisensäure zugesetzt wurden. Die gewünschten Cyclisierungsprodukte **225** und **226** konnten so in Ausbeuten von 64 und 66% erhalten werden (Schema 49).



Schema 49 Darstellung der Dihydropyrido[2,1-a]isoindolone **225** und **226**

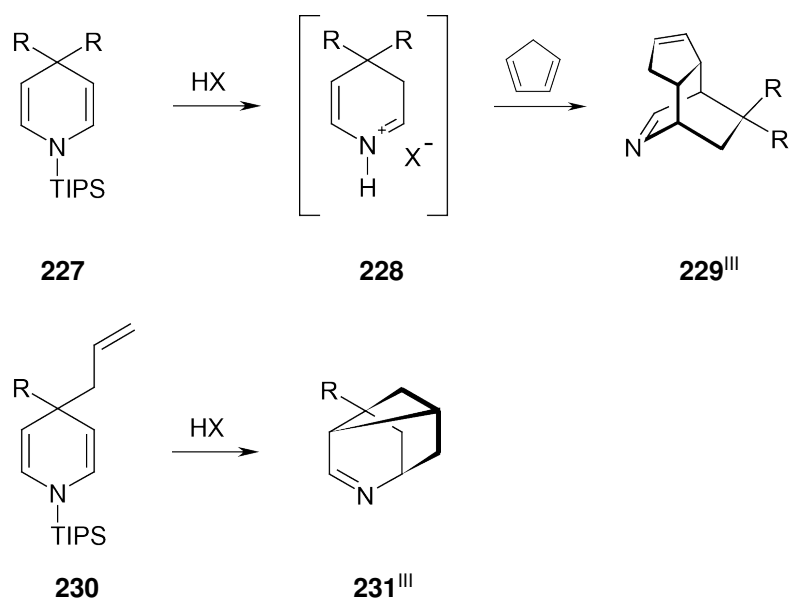
In Schema 50 ist der hypothetische Mechanismus für die reduktive Heck-Reaktion der 4,4-disubstituierten *N*-Acyl-1,4-dihydropyridine **215** und **216** dargestellt. Es wird angenommen, dass nach oxidativer Addition des Aryliodids an Pd(0) **221** und **222** vorliegen, die durch Olefininsertion zu den Intermediaten **223** und **224** weiterreagieren. Die zugesetzte Ameisensäure als Hydridquelle und Kaliumacetat ermöglichen anschließend die Bildung der Dihydropyrido[2,1-a]isoindolone **225** und **226** und die Regeneration des Pd(0)-Komplexes.¹⁰⁹



Schema 50 Hypothetischer Reaktionsmechanismus der intramolekularen, reduktiven Heck-Reaktion der *N*-Acyl-1,4-Dihydropyridine **215** und **216** zu den Dihydropyrido[2,1-a]isoindolonen **225** und **226**

4.4 Synthese 5,5-disubstituierter 2-Azabicyclo[2.2.2]octane

N-silylgeschützte 1,4-Dihydropyridine **227** weisen zwei über einen Aminstickstoff miteinander verknüpfte Enamin-Einheiten auf. Nach säurekatalysierter Schutzgruppenabspaltung und Aktivierung einer Enamin-Einheit zum Iminiumion liegen die Doppelbindungen in **228** konjugiert vor, wodurch eine Diels-Alder-Reaktion mit geeigneten Dienophilen möglich erscheint. Ausgehend von 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridinen **227** wurde daher versucht durch eine [4+2]-Cycloadditionsreaktion, z. B. mit Cyclopentadien, 5,5-disubstituierte 2-Azabicyclo[2.2.2]octane **229** darzustellen. Ausgehend von 4-allylsubstituierten 1,4-Dihydropyridinen **230** sollte zudem eine intramolekulare Variante der Hetero-Diels-Alder-Reaktion möglich sein, die zu Verbindungen der Struktur **231** führen würde (Schema 51).



Schema 51 Hypothetische inter- und intramolekulare [4+2]-Cyclisierung von aktivierten 4,4-disubstituierten Dihydropyridinen mit Olefinen

4.4.1 Intermolekulare [4+2]-Cyclisierung von 1,4-Dihydropyridinen mit Alkenen

4.4.1.1 Optimierung der Reaktion unter Verwendung von Cyclopentadien als Dienophil

Erste Versuche wurden mit Cyclopentadien als Dienophil in ethanolischer HCl unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Cyclopentadien wurde dabei für die Reaktionen aus Dicyclopentadien durch Erhitzen auf 190 °C und anschließende fraktionierte Destillation erhalten. Diese ersten Versuche zeigten, dass die beabsichtigte Cyclisierung auf diese Weise möglich ist. Sie zeigten aber auch, dass sich durch Oxidation als Nebenprodukt 4-substituiertes Pyridin bildet. Weiters war aus Vorversuchen bekannt, dass **171** bereits bei Raumtemperatur durch Zusatz von nur 1 Äquivalent HCl in Ethanol innerhalb von 5-10 Minuten vollständig desilyliert wird.

Vor Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde daher untersucht, ob die beobachtete Oxidation der entschützten Dihydropyridine zu 4-substituierten Pyridinen während der Umsetzung auf der Stufe des Intermediats **232** oder erst bei der wässrigen Aufarbeitung des Reaktionsansatzes stattfindet. Wäre Letzteres der Fall, wäre das Auftreten des Nebenprodukts **154** für eine unvollständige Cycloaddition zu erwarten, da entschütztes Edukt durch Luftsauerstoff oxidiert wird.

Um dieser Frage nachzugehen, wurde 4,4-Dibenzyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**171**) für 1.5 h in ethanolischer HCl bei 50 °C gerührt, bevor die Reaktionsmischung, in der Dihydropyridin **232** vorliegen sollte, in einem zweiten Schritt für die Cycloaddition mit Cyclopentadien versetzt wurde. In einem Vergleich wurde das Dihydropyridin **171** in ethanolischer HCl vorgelegt, ohne Wartezeit mit Cyclopentadien versetzt und auf 50 °C erhitzt. Sollte die Oxidation der entschützten Dihydropyridine nun während der Reaktion stattfinden, so sollte auch der Anteil an 4-substituiertem Pyridin **154** nach einer Wartezeit von 1.5 h vor Cyclopentadienzugabe höher sein als ohne Wartezeit. Die entstandenen Mengen an Cyclisierungsprodukt **233** und

4-Benzylpyridin (**154**) wurden jeweils über ^1H NMR-Spektroskopie, unter Verwendung eines internen Standards (1,3,5-Benzoltricarbonsäuremethylester) bestimmt. Die Reaktionen wurden bei unterschiedlichen Säurekonzentrationen [$c(\text{HCl}_{\text{EtOH}}) = 0.5\text{ M}$ und 1.25 M] sowie Reaktionszeiten von 1 und 4 h für den Cycloadditionsschritt [$c(\text{HCl}_{\text{EtOH}}) = 1.25\text{ M}$] durchgeführt.

Bei einer Konzentration der ethanolischen HCl von 0.5 M , einer Reaktionszeit von 1.5 h nach Säurezugabe und einer Reaktionszeit von 1 h nach Cyclopentadienzugabe waren im ^1H NMR-Spektrum 58% Cycloadditionsprodukt **233** und 24% Oxidationsprodukt **154** nachweisbar (Tab. 11, Eintrag 1). Für die zugehörige Reaktion, bei der das Dihydropyridin **171** in ethanolischer HCl vorgelegt und sofort mit Cyclopentadien versetzt und für 1 h auf $50\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt wurde, zeigte das ^1H NMR-Spektrum Verbindung **233** in vergleichbarer Höhe von 60% und **154** in Höhe von 22% (Tab. 11, Eintrag 2). Mit Erhöhung der Konzentration der ethanolischen HCl von 0.5 M auf 1.25 M war generell ein leichter Anstieg des Anteils an **233** zu beobachten. Wurde Cyclopentadien erst mit einer Verzögerung von 1.5 h zugegeben, zeigte das ^1H NMR-Spektrum 67% an Diels-Alder-Produkt **233** und 17% an 4-Benzylpyridin (**154**) (Tab. 11, Eintrag 3). Die zugehörige Reaktion, bei der Cyclopentadien der Reaktion sofort nach Säurezugabe zugesetzt wurde, zeigte die Bildung von **233** in vergleichbarer Höhe, d. h. 65% und von **154** in Höhe von 19% (Tab. 11, Eintrag 4). Das Oxidationsverhalten des entschützten, aktivierten Dihydropyridins **232** wurde zudem bei einer Reaktionsdauer von 4 h für den Cycloadditionsschritt untersucht. 4-Benzylpyridin (**154**) konnte nun kaum noch nachgewiesen werden und die im ^1H NMR-Spektrum beobachtete Menge an Cyclisierungsprodukt stieg auf 81% bzw. auf 84%, je nachdem, ob vor der Cyclopentadienzugabe noch 1.5 h gewartet wurde oder nicht (Tab. 11, Einträge 5 und 6).

Zusammenfassend ließen sich bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen keine signifikanten Unterschiede innerhalb der betrachteten Reaktionspaare beobachten. Die Ausbeuten stiegen allgemein mit Erhöhung der Säurekonzentration und der Re-

aktionszeit an. Diese Beobachtungen lassen darauf schließen, dass die Oxidation der entschützten Dihydropyridine zu 4-Benzylpyridin (**154**) unter den gegebenen Reaktionsbedingungen während der Reaktion keine signifikante Rolle spielt, sondern vor allem bei der wässrigen Aufarbeitung stattfindet.

Tab. 11 Untersuchungen zum Oxidationsverhalten des desilylierten, säureaktivierten Dihydropyridins **232**^{a)}

Nr.	$c(\text{HCl}_{\text{EtOH}})$ [M]	Zeit 1 [h]	Zeit 2 [h]	T [°C]	Produktanteil	
					233 [%] ^{b)}	154 [%] ^{b)}
1	0.5	1.5	1	50	58	24
2	0.5	0	1	50	60	22
3	1.25	1.5	1	50	67	17
4	1.25	0	1	50	65	19
5	1.25	1.5	4	50	81	1
6	1.25	0	4	50	84	0

^{a)} Das Edukt wurde in HCl_{EtOH} vorgelegt und entweder für 1.5 h unter Ar-Atm. auf 50 °C erhitzt, dann mit 5 Äquiv. Cyclopentadien versetzt und für 1 h (4 h) weiter bei 50 °C gerührt, oder unter Zusatz von 5 Äquiv. Cyclopentadien zum Reaktionsbeginn für 1 h (4 h) auf 50 °C erhitzt. ^{b)} Ausbeutebestimmung über ^1H NMR-Spektroskopie unter Verwendung von 1,3,5-Benzoltricarbonsäuremethylester als internem Standard. ^{c)} Siehe Fußnote^{III}, S. 11.

Im Weiteren galt es, für die beschriebene Umsetzung durch Variation der Reaktionszeit und Reaktionstemperatur die Ausbeute zu optimieren. Alle Reaktionen wurden unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Wegen der bei den vorangegangenen Versuchen in 1.25 M ethanolischer HCl beobachteten leicht höheren Ausbeu-

ten wurde diese als Reaktionsmedium gewählt. Die Produktverteilung wurde wieder mittels ^1H NMR-Spektroskopie unter Verwendung eines internen Standards (1,3,5-Benzoltricarbonsäuremethylester) bestimmt.

Die Umsetzung von **171** mit Cyclopentadien wurde zunächst bei Raumtemperatur untersucht und es wurde dabei mit einer Reaktionszeit von 2 h begonnen, da in den vorangegangenen Versuchen für eine Reaktionszeit von 1 h, bei einer höheren Reaktionstemperatur von 50 °C die Produktbildung bei nur 65% lag (Tab. 11, Eintrag 4). Bei Raumtemperatur zeigte sich im ^1H NMR-Spektrum, dass sich nach einer Reaktionszeit von 2 h das Cycloadditionsprodukt **233** mit lediglich 17% gebildet hatte, während 4-Benzylpyridin (**154**) zu 54% vorhanden war (Tab. 12, Eintrag 1).

Die Reaktion wurde daraufhin mit einer längeren Reaktionszeit von 4 h wiederholt. Dadurch stieg der Anteil des gewünschten Produkts **233** geringfügig auf 24% an, während sich der Anteil an 4-Benzylpyridin (**154**) mit 53% nicht signifikant veränderte (Tab. 12, Eintrag 2). Schließlich wurde die Reaktionszeit bei Raumtemperatur auf 8 h verlängert. Laut ^1H NMR-Spektrum lag das Cyclisierungsprodukt **233** nunmehr in Höhe von 42% und das Oxidationsprodukt **154** in Höhe von 41% vor (Tab. 12, Eintrag 3).

Aufgrund der somit unbefriedigenden Bildung des Cycloadditionsprodukts **233**, wurde die Reaktionstemperatur in weiteren Versuchen auf 50 °C erhöht. Dadurch konnte, wie bereits besprochen, nach einer Reaktionszeit von 1 h die Bildung von 65% an gewünschtem Produkt **233** beobachtet werden, während die Bildung von **154** auf 19% sank (Tab. 12, Eintrag 4). Nach einer Verlängerung der Reaktionszeit auf 2 h lag der Anteil an **233** bei 72% und nach einer Reaktionszeit von 4 h bei 81%. 4-Benzylpyridin (**154**) war nur noch in geringen Mengen nachweisbar (Tab. 12, Einträge 5 und 6). Wurde die Reaktionszeit auf 8 h erhöht, lag laut ^1H NMR-Spektrum der Anteil an Verbindung **233** schließlich bei 92%. 4-Benzylpyridin (**154**) war nicht mehr nachweisbar (Tab. 12, Eintrag 7).

Zur Verkürzung der Reaktionszeit wurde die Reaktion auch bei einer Reaktionstemperatur von 70 °C untersucht. Bereits nach einer Reaktionsdauer von 1 h lag der Anteil an Cylisierungsprodukt **233** bei 93%, während sich nur sehr geringe Mengen an Oxidationsprodukt **154** gebildet hatten (Tab. 12, Eintrag 8). Durch Erhöhung der Reaktionszeit auf 2 h stieg der Anteil an **233** schließlich auf 96%. Die Bildung von 4-Benzylpyridin (**154**) war nicht mehr zu beobachten. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte das Cycloadditionsprodukt **233** schließlich in einer Ausbeute von 84% isoliert werden (Tab. 12, Eintrag 9).

Tab. 12 Optimierung der intermolekularen [4+2]-Cyclisierung von **171** mit Cyclopentadien^{a)}

Nr.	t [h]	T [°C]	Produktanteil	
			233 [%] ^{b)}	154 [%] ^{b)}
1	2	RT	17	54
2	4	RT	24	53
3	8	RT	42	41
4	1	50	65	19
5	2	50	72	5
6	4	50	81	1
7	8	50	92	0
8	1	70	93	2
9	2	70	96 (84%) ^{c)}	0

^{a)} Das Edukt wurde in 1.25 HCl_{EtOH} vorgelegt, mit 5 Äquiv. Cyclopentadien versetzt und für die angegebene Zeit bei RT gerührt oder erhitzt. ^{b)} Bestimmung der Ausbeute erfolgte über ¹H NMR-Spektroskopie unter Verwendung von 1,3,5-Benzoltricarbonsäuremethylester als internem Standard.

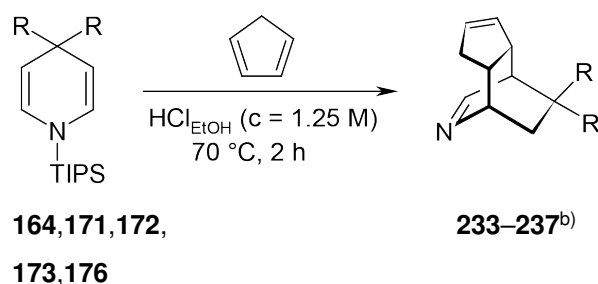
^{c)} Isolierte Ausbeute. ^{d)} Siehe Fußnote^{III}, S. 11.

4.4.1.2 Synthese 10,10-disubstituierter

8-Azatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-3,8-diene

Entsprechende [4+2]-Cycloadditionsreaktionen wurden unter den für das Edukt **171** optimierten Bedingungen (Tab. 12, Eintrag 9, bzw. Tab. 13, Eintrag 5) auch mit den 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridinen **164**, **172**, **173** und **176** durchgeführt. Für die Cyclisierung wurden die 1,4-Dihydropyridine in 1.25 M ethanolischer HCl gelöst, mit 5 Äquivalenten Cyclopentadien versetzt und für 2 h auf 70 °C erhitzt. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnten die gewünschten Cyclisierungsprodukte **234–237** in guten bis sehr guten Ausbeuten von 77–90% isoliert werden (Tab. 13).

Tab. 13 Darstellung der 10,10-disubstituierten 8-Azatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-3,8-diene **233–237**^{a)}



Edukt			Produkt	
Nr.	R	Nr.	Nr.	Ausbeute [%]
1	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	172	234	87
2	4-FC ₆ H ₄ CH ₂	173	235	77
3	CH ₂ CH ₂ Ph	176	236	90
4	Et	164	237	80
5	Bn	171	233	84

^{a)} Das Edukt wurde in 1.25 M HCl in Ethanol gelöst, mit 5 Äquiv. Cyclopentadien versetzt und 2 h bei 70 °C gerührt. ^{b)} Siehe Fußnote^{III}, S. 11.

4.4.1.3 Säurekatalysierte Umsetzung von 1,4-Dihydropyridinen mit Furan

Umsetzungen in HCl in Ethanol

Die mit den 1,4-Dihydropyridinen durchgeführten Cycloadditionsreaktionen mit inversem Elektronenbedarf sollten neben Cyclopentadien auch mit Furan als Reaktionspartner versucht werden. Die Umsetzung von 4,4-Dibenzyl-1,4-dihydropyridin **171** mit Furan wurde in 1.25 M ethanolischer HCl bei 70 °C vorgenommen, den Bedingungen, die sich auch schon für die Reaktionen der 1,4-Dihydropyridine mit Cyclopentadien bewährt hatten. Der Reaktionsfortschritt wurde dabei über Dünnschichtchromatographie verfolgt. Als nach 7.5 h noch keine deutliche Bildung eines Diels-Alder-Produkts im Vergleich zum Oxidationsprodukt 4-Benzylpyridin (**154**) beobachtet werden konnte, wurde die Reaktion abgebrochen und das Rohprodukt ^1H NMR-spektroskopisch untersucht. Im Rohprodukt konnte neben dem Oxidationsprodukt 4-Benzylpyridin (**154**, 71%) und dem 2-substituierten Tetrahydropyridin **240** (13%), das [4+2]-Cycloadditionsprodukt **238** (16%) identifiziert werden. Letzteres zeigte aber nicht die für das Addukt erwartete Doppelbindung im Sauerstoffheterocyclus, sondern eine durch Addition von Ethanol gebildete Acetalpartialstruktur (Verhältnis **238**/**240**/**154** = 16/13/71, Tab. 14, Eintrag 1).

Im ^1H NMR-Spektrum war nur ein Signalsatz für das Cycloadditionsprodukt **238** vorhanden, woraus geschlossen werden kann, dass dieses nicht als Diastereomerenmisch vorlag. Des Weiteren zeigte das Proton am ethoxysubstituierten C-Atom im ^1H -Goesy NMR-Spektrum keine Kopplung zum Proton am anderen tertiären C-Atom in Nachbarschaft zum Sauerstoffatom im Heterocyclus. Aufgrund dieser fehlenden Kopplung wurde angenommen, dass diese beiden Protonen *trans* zueinander stehen und das in Tab. 14 angegebene Diastereomer **238** vorliegt.

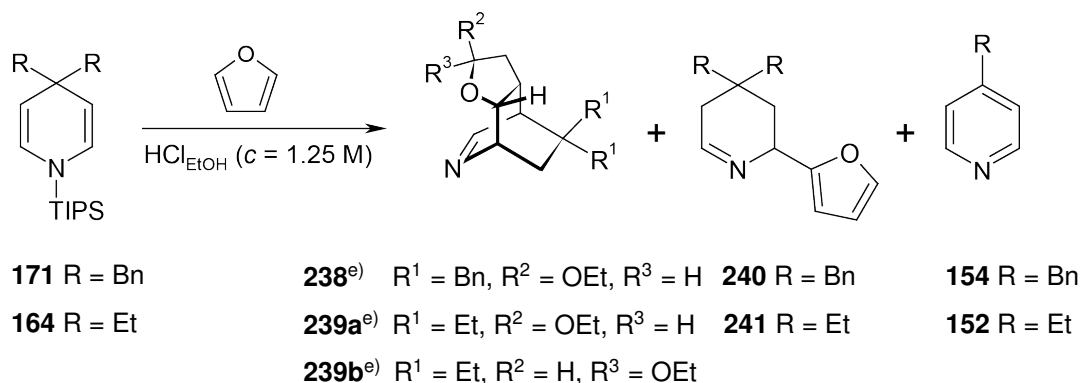
Aufgrund der vorangegangenen Untersuchungen in Kap. 4.4.1.1 (S. 63) wurde davon ausgegangen, dass 4-Benzylpyridin (**154**) nicht als Nebenprodukt während der Reaktion entsteht, sondern erst bei der wässrigen Aufarbeitung, durch oxidativen Abbau des entschützten, nicht mit Furan umgesetzten Dihydropyridins. Die Reaktionen wur-

den daraufhin in einem abgeschlossenen System in der Mikrowelle durchgeführt, um die Reaktionszeiten zu verkürzen und ein mögliches Abdampfen von Furan zu verhindern. Bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C und einer Reaktionsdauer von 2 h konnte so ein signifikanter Anstieg sowohl von Verbindung **238** von 16% auf nun 41% als auch von Verbindung **240** von 13% auf nun 35% im ¹H NMR-Spektrum festgestellt werden. 4-Benzylpyridin (**154**) wurde dabei noch in Höhe von 24% beobachtet (Verhältnis **238/240/154** = 41/35/24, Tab. 14, Eintrag 2). Das Cycloadditionsprodukt **238** konnte anschließend in einer Ausbeute von 22% erhalten werden, während das Imin **240** an dieser Stelle über Säulenchromatographie nicht isoliert werden konnte. Es konnte jedoch später mit Acetylchlorid zum entsprechenden *N*-acetylgeschützten Enamid **243** umgesetzt werden, das sich über Säulenchromatographie in reiner Form erhalten ließ (siehe Schema 53, S. 74).

Die Umsetzung des *N*-silylgeschützten 4,4-Dibenzyl-1,4-dihydropyridins **171** mit Furan in 1.25 M ethanolischer HCl in der Mikrowelle wurde ebenfalls bei einer Reaktionstemperatur von 70 °C untersucht. Es konnten dabei keine wesentlichen Veränderungen bei der Produktbildung beobachtet werden. Der Anteil an 4,4-Dibenzyl-2-furan-2-yl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (**240**) war leicht höher, während die Anteile an **238** und **154** geringfügig niedriger waren (Verhältnis **238/240/154** = 39/41/20, Tab. 14, Eintrag 3).

Neben dem *N*-Silyl-4,4-dibenzyl-1,4-dihydropyridin **171** wurde auch das 4,4-Diethyl-1,4-dihydropyridin **164** mit Furan in einer Cycloaddition umgesetzt. Das Dihydropyridin **164** wurde dazu in 1.25 M HCl in Ethanol gelöst und mit Furan versetzt für 2 h in der Mikrowelle auf 60 °C erhitzt. Das Imin **241** war laut ¹H NMR-Spektrum zu 23%, das Cycloadditionsprodukt **239** zu 64% und das Oxidationsprodukt 4-Ethylpyridin (**152**), anders als bei den vorangegangenen Cycloadditionen, nur zu 13% im Rohprodukt der Reaktion enthalten. Das Cycloadditionsprodukt **239** konnte so in einer Ausbeute von 36% isoliert werden (Verhältnis **239/240/154** = 64/23/13, Tab. 14, Eintrag 4).

Tab. 14 Darstellung der 11,11-disubstituierten 4-Ethoxy-3-oxa-9-azatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-8-ene **238** und **239**^{a)}

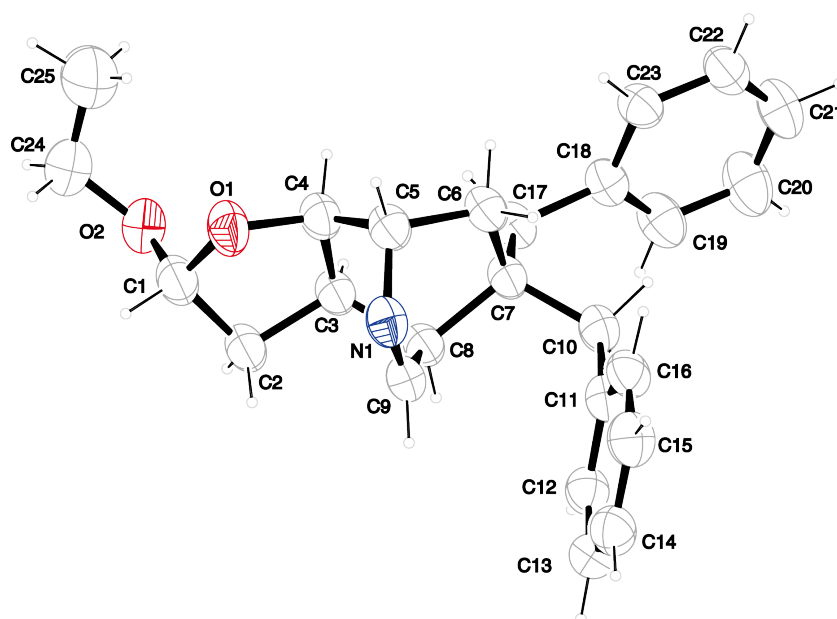


Edukt			<i>t</i> [h]	<i>T</i> [°C]	Produktanteil	Produkt	
Nr.	R	Nr.			238/240/154 bzw. 239/241/152 [%] ^{b)}	Nr.	Ausbeute [%] ^{c)}
1	Bn	171	7.5	70	16/13/71	—	—
2	Bn	171	2	60 (MW)	41/35/24	238	22
3	Bn	171	2	70 (MW)	39/41/20	—	—
4	Et	164	2	60 (MW)	64/23/13	239	36 ^{d)}

^{a)} Das Edukt wurde in 1.25 M HCl in Ethanol gelöst, mit 20 Äquiv. Furan (stab. mit 2,6-Di-*tert*-butyl-*p*-cresol) versetzt und unter Schutzgasatmosphäre erhitzt. ^{b)} ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts. ^{c)} Isolierte Ausbeute. ^{d)} **239** wurde als Diastereomerengemisch isoliert (Verhältnis **239a/239b** = 84/16). ^{e)} Siehe Fußnote^{III}, S. 11.

Das ¹H NMR-Spektrum der diethylsubstituierten Verbindung **239** zeigte ein Gemisch aus den Diastereomeren **239a** und **239b**, die in einem Verhältnis von 84/16 vorlagen. Die Signalsätze ließen sich durch Vergleich mit dem Signalsatz der dibenzylsubstituierten Verbindung **238** den Diastereomeren **239a** und **239b** zuordnen.

Das Diastereomer **238** konnte schließlich aus *n*-Pentan kristallisiert und seine Molekülstruktur durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmt werden (Schema 52). Wie aus der Röntgenkristallstruktur hervorgeht, verlief die Reaktion des Dihydropyridins **171** mit Furan erwartungsgemäß als *syn*-Addition. Ebenso sind das Proton am ethoxysubstituierten C-Atom und das Proton am anderen tertiären C-Atom in Nachbarschaft zum Sauerstoffatom im Heterocyclus *trans* zueinander angeordnet. Die angenommene Struktur von **238** konnte somit bestätigt werden.



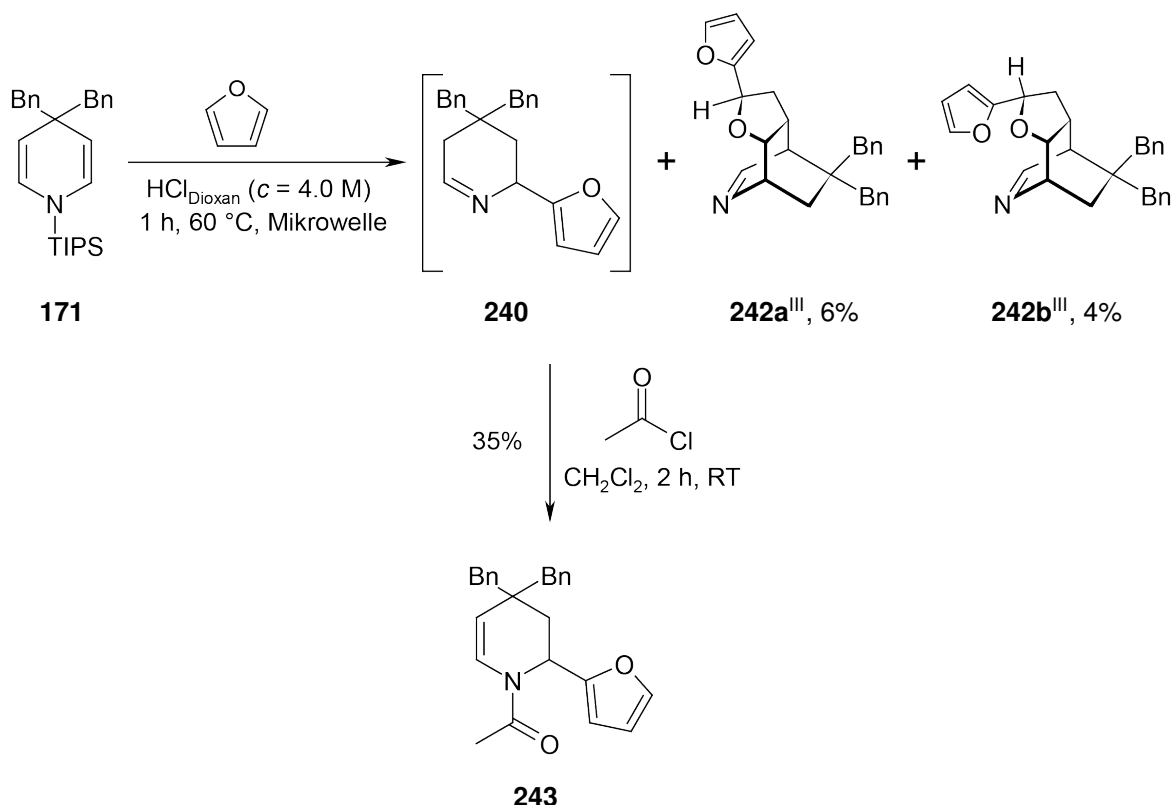
Schema 52 Röntgenkristallstruktur von 11,11-Dibenzyl-4-ethoxy-3-oxa-9-azatricyclo-[5.2.2.0^{2,6}]undeca-8-en (**238**)

Umsetzungen in HCl in 1,4-Dioxan

Wie oben beschrieben, hatten Umsetzungen der 1,4-Dihydropyridine **171** und **164** mit Furan in Ethanol nicht zu den gewünschten Cycloadditionsprodukten, sondern zu Folgeprodukten geführt, die durch nachfolgende Addition von Ethanol an das Primärprodukt entstanden waren. Um eine solche Folgereaktion zu vermeiden, sollte in weiteren Experimenten Ethanol durch 1,4-Dioxan ersetzt werden. Dementsprechend wurden die Dihydropyridine nunmehr in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan mit Furan umgesetzt. Als Reaktionszeit wurde 1 h und als Reaktionstemperatur 60 °C (Mikrowelle) gewählt.

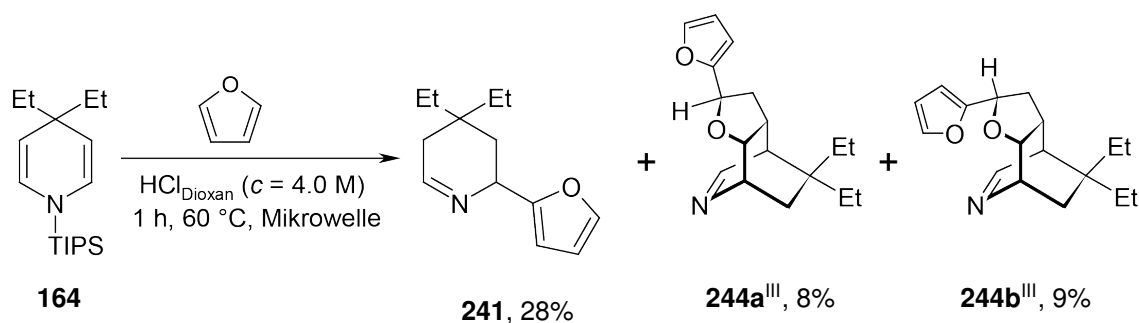
Ausgehend von 4,4-Dibenzyl-1,4-dihydropyridin **171** konnte unter diesen Bedingungen ein Rohprodukt erhalten werden, dessen ^1H NMR-Spektrum zwar die Bildung des Tetrahydropyridins **240** zu entnehmen war, in dem jedoch die charakteristischen Protonen-Signale für die Doppelbindung im anellierten Sauerstoffheterocyclus des gewünschten Diels-Alder-Produkts fehlten. Stattdessen ließen sich die Diastereomere **242a** und **242b** identifizieren. Es ist denkbar, dass die Diastereomere entweder in einer Folgereaktion des primären Cycloadditionsprodukts aus Dihydropyridin **171** und Furan durch Addition eines weiteren Furans oder durch Cycloaddition eines Furan-Dimers an das Dihydropyridin **171** gebildet wurden. Sie konnten in Ausbeuten von 6% (**242a**) und 4% (**242b**) isoliert werden (Schema 53). Da sich das Imin **240** beim Versuch die Verbindung über Säulenchromatographie zu reinigen, zersetzte, wurde die Reaktion noch einmal wiederholt. Dieses Mal wurde das Rohprodukt jedoch ohne weitere Reinigung mit Acetylchlorid in Dichlormethan bei Raumtemperatur behandelt, um so **240** in ein stabiles Derivat zu überführen. Nach einer Reaktionszeit von 2 h ließ sich in der Tat das Enamid **243** in reiner Form in 35%-Ausbeute erhalten (Schema 53).

Die Diastereomere **242a** und **242b** konnten anhand ihrer Kopplungen in den ^1H NMR- und HMBC-Spektren unterschieden und den jeweiligen Spektren zugeordnet werden. Die Zuordnung wurde zudem mit Hilfe von ^1H -Goesy NMR-Spektroskopie bestätigt. Für **242a** zeigte das ^1H -Goesy NMR-Spektrum keine Kopplung zwischen dem Proton am furanylsubstituierten C-Atom und dem anderen tertiären C-Atom in Nachbarschaft zum Sauerstoffatom im anellierten Heterocyclus. Diese beiden Protonen stehen folglich *trans* zueinander und es liegt das in Schema 53 dargestellte Diastereomer **242a** vor. Das ^1H -Goesy NMR-Spektrum von **242b** hingegen zeigte eine Kopplung zwischen den beiden Protonen in Nachbarschaft zum Sauerstoffatom im anellierten Heterocyclus. Folglich stehen diese Protonen *syn* zueinander und es liegt das in Schema 53 dargestellte Diastereomer **242b** vor.



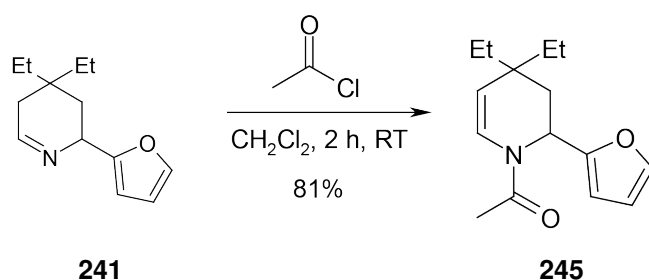
Schema 53 Umsetzung des 1,4-Dihydropyridins **171** mit Furan in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan zu **240** und **242a,b** und Acetylierung von **240** zu **243**

Zudem wurde unter denselben Reaktionsbedingungen (4.0 M HCl in 1,4-Dioxan, 1 h, 60 °C, Mikrowelle) 4,4-Diethyl-1,4-dihydropyridin **164** mit Furan umgesetzt. Wie wiederum aus dem ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts hervorging, hatten sich die zur Umsetzung von **171** analogen Reaktionsprodukte gebildet, das Tetrahydropyridin **241** sowie die Diastereomere **244a** und **244b**. Protonen-Signale, die einem Diels-Alder-Produkt mit einer Doppelbindung im anellierten Sauerstoffheterocyclus hätten zugeordnet werden können, fehlten. Das 4,4-diethylsubstituierte Imin **241** konnte im Gegensatz zum entsprechenden 4,4-dibenzylsubstituierten Imin **240** säulenchromatographisch gereinigt werden und wurde mit einer Ausbeute von 28% erhalten. Die Diastereomere **244a** und **244b** konnten in einer Ausbeute von 8% bzw. 9% isoliert werden (Schema 54).



Schema 54 Umsetzung des 1,4-Dihydropyridins **164** mit Furan in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan zu den Verbindungen **241** und **244a,b**

In einem weiteren Schritt wurde das 2-furanylsubstituierte Tetrahydropyridin **241** mit Acetylchlorid bei Raumtemperatur zu dem *N*-acetylgeschützten Enamid **245** umgesetzt. Das gewünschte Produkt konnte nach einer Reaktionsdauer von 2 h in einer Ausbeute von 81% isoliert werden (Schema 55).



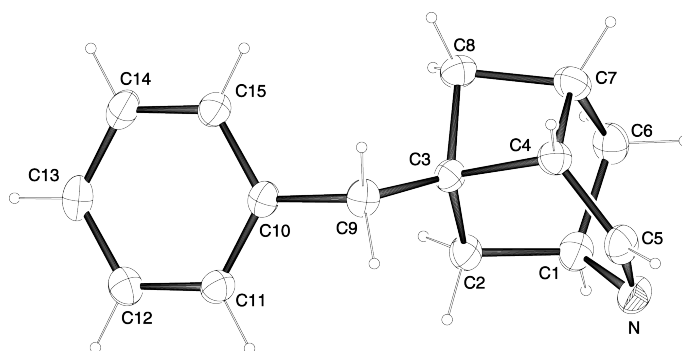
Schema 55 Acetylierung des Tetrahydropyridins **241** zum *N*-acetylgeschützten Enamid **245**

4.4.2 Intramolekulare [4+2]-Cyclisierung von 4-Allyl-1,4-dihydropyridinen

4,4-Disubstituierte 1,4-Dihydropyridine, die in 4-Position einen Allylrest tragen, boten sich ebenfalls für die Durchführung von Diels-Alder-Reaktionen an, die in diesem Fall jedoch intramolekular stattfinden würden. Solche Reaktionen erscheinen besonders interessant, da sie einen einfachen Zugang zu komplexen Tricyclen ermöglichen würden. Für die Cyclisierungen wurden 4,4-disubstituierte *N*-silylgeschützte 1,4-Dihy-

dropyridine eingesetzt, die in 4-Position neben einer Allylgruppe einen Alkyl- oder Arylrest aufweisen. Um die gewünschte intramolekulare Cyclisierung zu untersuchen, wurde zuerst 4-Allyl-4-benzyl-1,4-dihydropyridin **169** für 1 h in 1.25 M ethanolischer HCl auf 50 °C, 70 °C und zum Rückfluss erhitzt. Wie aus den ^1H NMR-Spektren der Rohprodukte hervorging, hatte rückfließendes Erhitzen zu dem besten Ergebnis geführt. Der Umsatz war vollständig und die Bildung von Nebenprodukten sehr gering. Der 1-benzylsubstituierte Tricyclus **248** konnte so in einer 92%-Ausbeute erhalten werden (Tab. 15, Eintrag 3).

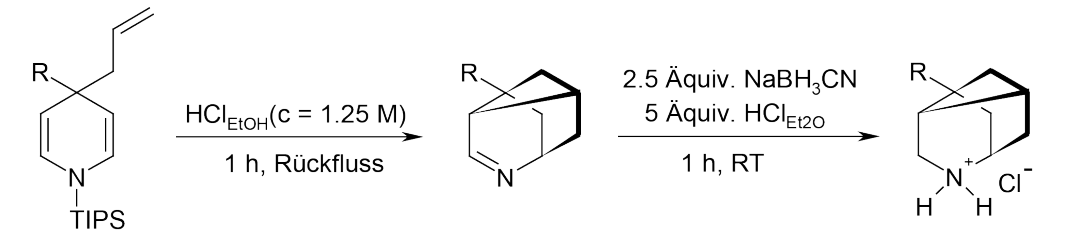
Verbindung **248** ließ sich aus *n*-Pentan kristallisieren und seine komplexe Molekülstruktur durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse eindeutig bestätigen (Schema 56). Besonders interessant erscheinen die Bindungswinkel im Tricyclus, die durch die Röntgenkristallstrukturanalyse nun zugänglich sind. Die Bindungswinkel im Vierring betragen 85.0–88.1 ° und weichen somit nur wenig von den in der Literatur für Cyclobutan angegebenen Bindungswinkeln (88.5°)¹¹⁰ ab. Die enthaltenen Sechsringe weisen meist Bindungswinkel von 106.3–110.4 ° auf und sind somit nahezu tetraedisch konfiguriert. Ausnahmen bilden die an den Vierring angrenzenden Bindungswinkel C5-C4-C7 und C3-C4-C5 mit 113.9° und 115.1 ° sowie der Bindungswinkel N-C5-C4 mit 120.6°. Die Bindungslänge der Doppelbindung N-C5 ist mit 1.282 Å erwartungsgemäß deutlich verkürzt im Vergleich zur Bindungslänge N-C1 mit 1.472 Å (siehe Anhang, S. 276ff).



Schema 56 Röntgenkristallstruktur von 1-Benzyl-4-azatricyclo[3.3.1.0^{2,7}]non-3-en (**248**)

Entsprechende Cyclisierungen wurden unter den für das Edukt **169** verwendeten Bedingungen auch mit den 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridinen **165**, **166** und **174** durchgeführt, die neben dem Allylrest entweder einen Ethyl-, Phenyl-, oder 2-Phenylethylsubstituenten in 4-Position aufweisen. Für die Cyclisierung wurden die 1,4-Dihydropyridine in 1.25 M ethanolischer HCl gelöst und für 1 h zum Rückfluss erhitzt. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnten die gewünschten Cyclisierungsprodukte **246**, **247** und **249** in guten bis sehr guten Ausbeuten von 63–95% isoliert werden (Tab. 15, Einträge 1, 2 und 4).

Tab. 15 Darstellung der 1-substituierten 4-Azatricyclo[3.3.1.0^{2,7}]non-3-ene **246–249**^{a)} und 4-Azatricyclo[3.3.1.0^{2,7}]nonanhydrochloride **250–253**^{b)}



165,166,169,174			246^{c)}, 247^{c)}, 248^{c)}, 249^{c)}			250^{c)}, 251^{c)}, 252^{c)}, 253^{c)}		
------------------------	--	--	---	--	--	---	--	--

Edukt			Produkt			
Nr.	R	Nr.	Nr.	Ausbeute [%]	Nr.	Ausbeute [%]
1	Et	165	246	95	250	80
2	Ph	166	247	63	251	84
3	Bn	169	248	92	252	89
4	CH ₂ CH ₂ Ph	174	249	83	253	92

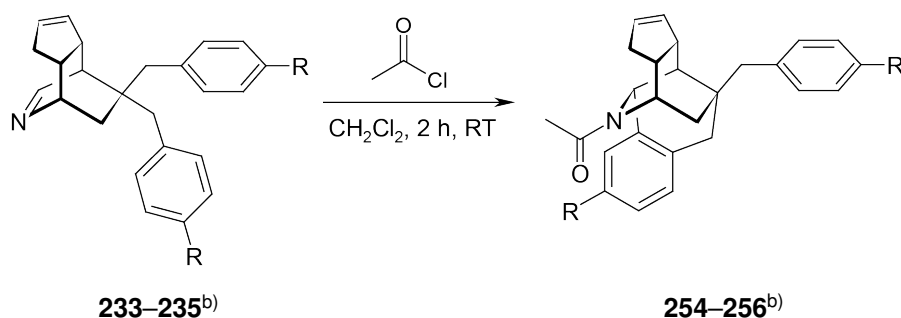
^{a)} Das Edukt wurde in 1.25 HCl in EtOH für 1 h zum Rückfluss erhitzt. ^{b)} Das Edukt wurde in MeOH mit 2.5 Äquiv. NaBH₃CN und 5 Äquiv. HCl in Et₂O versetzt und 1 h bei RT gerührt. ^{c)} Siehe Fußnote^{III}, S. 11.

Durch Behandeln mit Natriumcyanoborhydrid und etherischer HCl in Methanol als Lösungsmittel wurden die Imine **246–249** zu den korrespondierenden gesättigten 4-Azatricyclo[3.3.1.0^{2,7}]nonanen reduziert, die in Form ihrer Hydrochloride **250–253** in Ausbeuten von 80–92% isoliert wurden (Tab. 15).

4.4.3 Intramolekulare S_EAr-Reaktion 5,5-disubstituierter 2-Azabicyclo[2.2.2]octane

Die durch [4+2]-Cycloaddition von 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridinen mit Cyclopentadien erhaltenen 5,5-disubstituierten 2-Azabicyclo[2.2.2]octane **233–235** boten sich durch die Anwesenheit eines Arylsubstituenten in 5-Position für eine weitere Cyclisierungsreaktion an. So ist nach säurekatalysierter Aktivierung der Imine **233–235** zu Iminiumionen eine intramolekulare elektrophile aromatische Substitutionsreaktion an der *ortho*-Position des Arylsubstituenten denkbar, die Zugang zu nachfolgend beschriebenen komplexen polycyclischen Strukturen gewährt, die neben einer 2-Azabicyclo[2.2.2]octan- auch eine 7,8-Benzomorphan-Partialstruktur enthalten.

Tab. 16 Darstellung der polycyclischen *N*-acetylierten Stickstoffheterocyclen **254–256**^{a)}

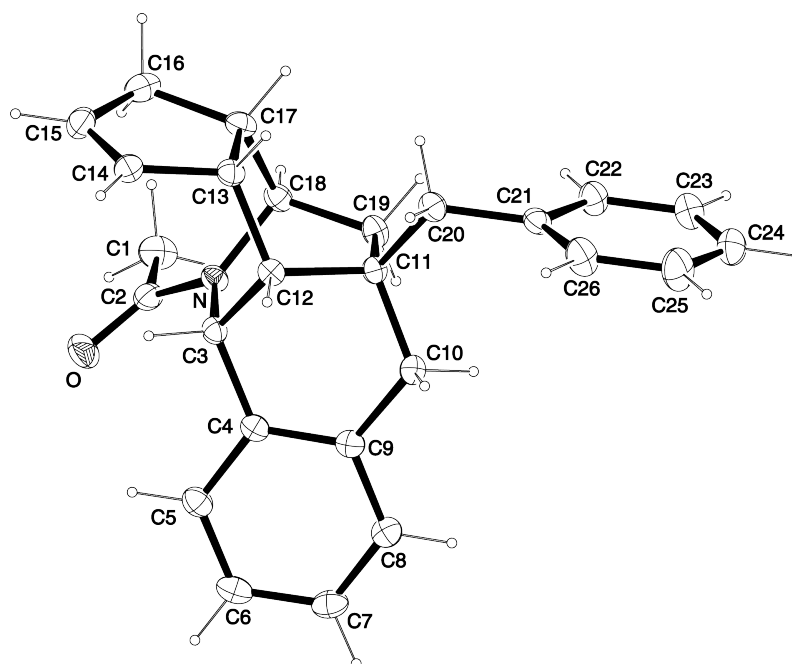


Nr.	Edukt		Produkt	
	R	Nr.	Nr.	Ausbeute [%]
1	MeO	234	254	94
2	F	235	255	86
3	H	233	256	92

^{a)} Das Edukt wurde in CH₂Cl₂ mit 2 Äquiv. AcCl versetzt und für 2 h bei RT gerührt. ^{b)} Siehe Fußnote^{III}, S. 11.

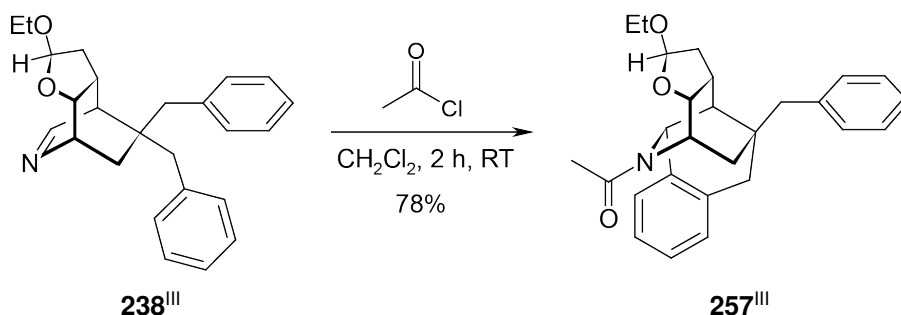
Für die S_EAr -Reaktionen wurden die Edukte **233–235** bei Raumtemperatur mit Acetylchlorid versetzt. Nach einer Reaktionsdauer von 2 h konnten die gewünschten Cyclisierungsprodukte **254–256** schließlich in hohen Ausbeuten von 86–91% erhalten werden (Tab. 16).

Der Polycyclus **256** ließ sich aus *n*-Pentan kristallisieren und seine Molekülstruktur exemplarisch über Röntgenkristallstrukturanalyse belegen. Wie aus der Röntgenkristallstruktur hervorgeht, liegt der Stickstoffheterocyclus durch die beiden Verbrückungen an C12/C18 bzw. C3/C11 in einer Wannenform vor, der Benzylsubstituent ist dabei äquatorial orientiert (Schema 57). Zudem konnte die Lage der Doppelbindung zwischen C14 und C15 im anellierten Fünfring bestätigt werden, da in der Röntgenkristallstruktur zwischen C14-C15 eine Bindungslänge von 1.318 Å und zwischen C15-C16 eine Bindungslänge von 1.498 Å gefunden wurde (siehe Anhang, S. 282ff).



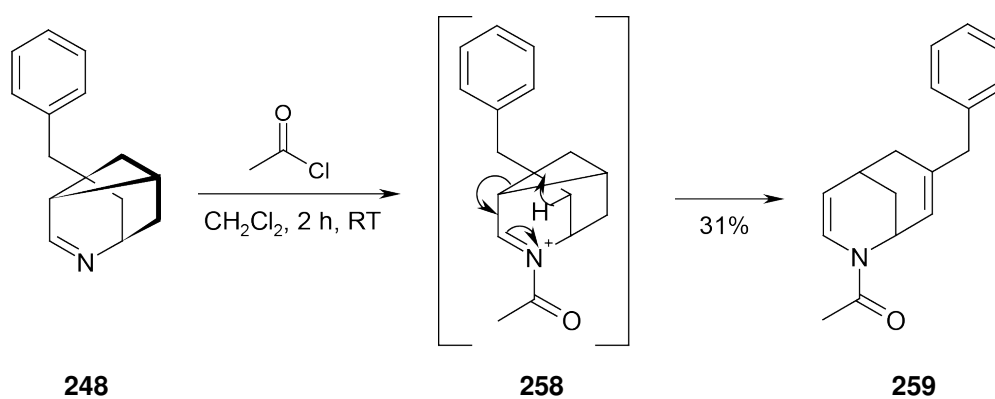
Schema 57 Röntgenkristallstruktur von 11-[8-Benzyl-12-aza-10(1,2)-benzenatetracyclo[6.4.1.0^{2,6}.0^{7,11}]tridecaphan-4-en-12-yl]ethanon (**256**)

In gleicher Weise gelang auch die Umsetzung von **238** mit Acetylchlorid bei Raumtemperatur. Nach einer Reaktionsdauer von 2 h konnte das gewünschte Cyclisierungsprodukt **257** in einer Ausbeute von 78% erhalten werden (Schema 58).



Schema 58 Darstellung des Polycyclus **257** durch Umsetzung von **238** mit Acetylchlorid

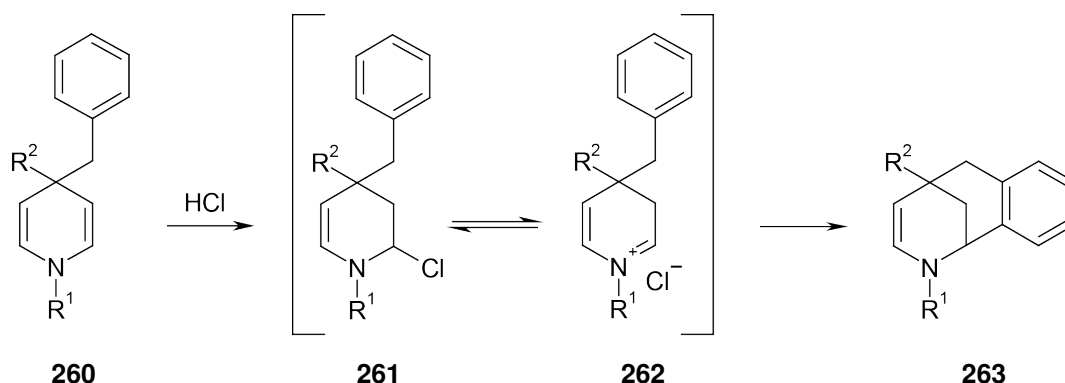
Interessant erschien in diesem Zusammenhang ebenfalls die Reaktion des 1-benzyl-substituierten 4-Azatricyclo[3.3.1.0^{2,7}]non-3-ens **248** mit Acetylchlorid. Im ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts der Umsetzung von **248** mit Acetylchlorid fehlten jedoch die charakteristischen Protonensignale für das 4-Azatricyclo[3.3.1.0^{2,7}]nonan-gerüst des gewünschten Cyclisierungsprodukts. Stattdessen ließ sich der Bicyclus **259** identifizieren und in einer Ausbeute von 31% isolieren. Es ist denkbar, dass sich **238** über den in Schema 59 dargestellten Mechanismus zu **259** umgelagert hat.



Schema 59 Darstellung von **259** durch Umsetzung von **248** mit Acetylchlorid und hypothetischer Mechanismus der Umlagerungsreaktion

4.5 Darstellung 5-substituierter 7,8-Benzomorphone aus 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridinen

Die 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridine eröffnen durch die Enamin-Substruktur, neben den in den vorangegangenen Kapiteln vorgestellten Reaktionen, noch eine weitere Möglichkeit zur Derivatisierung und zum Aufbau komplexer Strukturen mit bisher nur schwer zugänglichem Substitutionsmuster. Die Addition von HCl an die Doppelbindung von Enaminen ist eine gängige Methode zur Generierung von Iminiumsalzen (Schema 60). Im Falle von Verbindungen **260** sollten nach Addition von HCl die α -Chloramine **261** im Gleichgewicht mit den zugehörigen Iminiumsalzen **262** stehen, wobei letztere deutlich vorherrschen dürften. Durch intramolekulare elektrophile Substitution, d.h. durch Angriff des Iminiumions an der *ortho*-Position des Benzylsubstituenten, könnten diese sodann zu 5-substituierten 7,8-Benzomorphanen **263** führen.

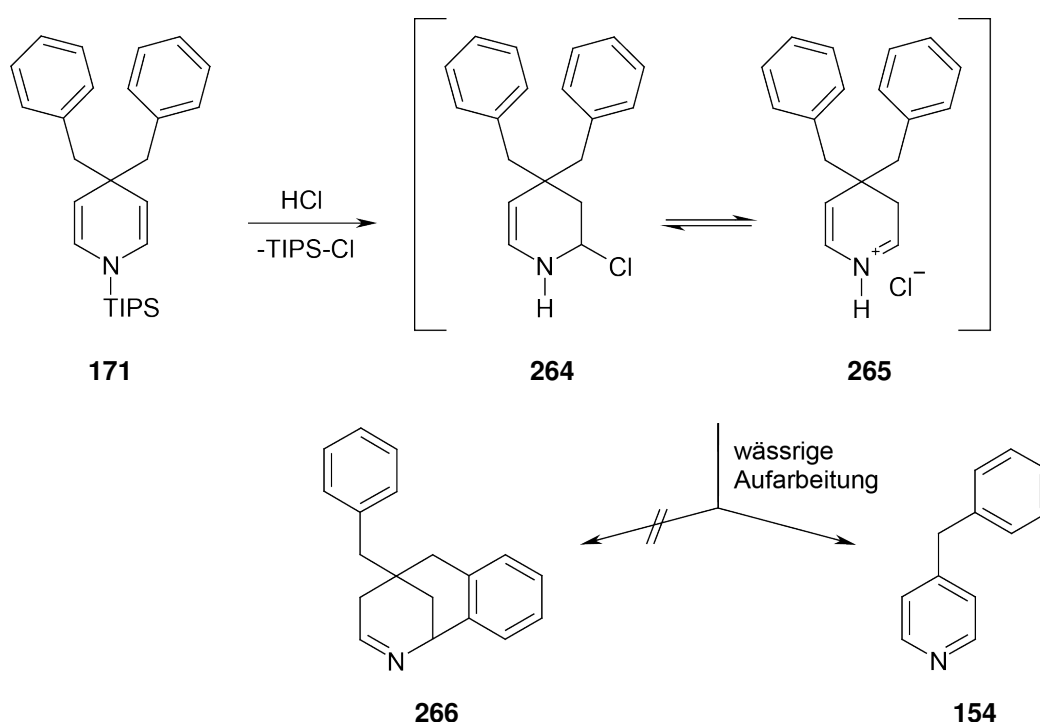


Schema 60 Generierung von Iminiumsalzen **262** aus Enaminen **260** und hypothetische Cyclisierung zu 5-substituierten 7,8-Benzomorphanen **263**

4.5.1 Optimierung der Reaktion

Die beabsichtigte intramolekulare Cyclisierungsreaktion sollte zuerst mit *N*-silylgeschützten Derivaten, wie z. B. **171**, versucht werden, um durch die säurelabile *N*-Silylgruppe einen direkten Zugang zu entschützten 7,8-Benzomorphanen zu erhalten.

In einem ersten Versuch wurde daher eine Lösung von 4,4-Dibenzyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**171**) in Dichlormethan auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und HCl-Gas durch die Lösung geleitet. Anschließend wurde überschüssiges HCl-Gas am Hochvakuum entfernt und die Lösung auf $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach 7 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer ($c = 1.0\text{ M}$, pH 7) beendet und das Rohprodukt ^1H NMR-spektroskopisch untersucht. Es konnte jedoch kein Cyclisierungsprodukt **266**, sondern lediglich die Bildung eines Oxidationsprodukts von **171**, des 4-Benzylpyridins (**154**) beobachtet werden (Schema 61 und Tab. 18, Eintrag 1).



Schema 61 Cyclisierungsversuch mit dem *N*-silylgeschützten Dihydropyridin **171** als Edukt

Es wurde vermutet, dass die Reaktivität des entschützten Iminiums Salzes **265** für die Cyclisierungsreaktion unter den gewählten Bedingungen zu gering ist. Deshalb wurde Verbindung **171** mit der säurelabilen *N*-Silylgruppe in einem weiteren Versuch durch Verbindung **267** ersetzt, die eine säurestabile und elektronenziehende *N*-Acetylgruppe trägt. Die Darstellung von **267** und anderer *N*-acetylgeschützter Dihydropyridine aus *N*-silylgeschützten Dihydropyridinen ist in Abschnitt 4.5.2 (S. 89) beschrieben. Die Cyclisierung von 1-[4,4-Dibenzylpyridin-1(4*H*)-yl]ethanon (**267**) wur-

de unter denselben Reaktionsbedingungen durchgeführt wie die Umsetzung des *N*-silylgeschützten Dihydropyridins **171** (HCl-Gas, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Im ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts konnten nun zumindest 12% des gewünschten *N*-acetylgeschützten 7,8-Benzomorphans **268** neben 88% an unzersetztem Edukt **267** nachgewiesen werden (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{266}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 12/88$ und $\mathbf{268}/\mathbf{266}/\mathbf{154} = 100/0/0$, Tab. 17, Eintrag 1).

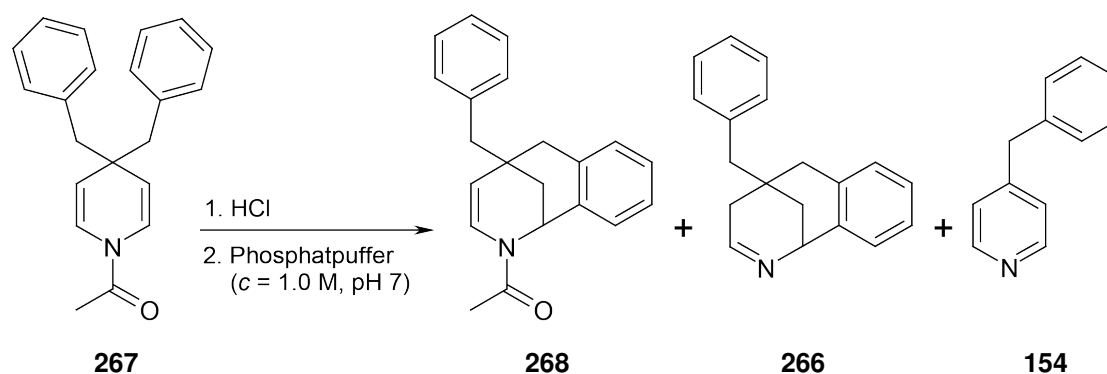
Für elektrophile aromatische Substitutionsreaktionen ist bekannt, dass sie aufgrund ihres polaren Übergangszustandes in polaren Lösungsmitteln begünstigt ablaufen.¹¹¹ In einem weiteren Experiment wurde deshalb Dichlormethan durch Ethanol ersetzt und das Dihydropyridin **267** bei Raumtemperatur in ethanolischer HCl ($c = 1.25\text{ M}$) gelöst. Nach einer Reaktionszeit von 4 h zeigte das ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts jedoch die Bildung von 4-Benzylpyridin (**154**) als Hauptprodukt. Das gewünschte Cyclisierungsprodukt **268** und das Edukt **267** waren nur in geringer Menge vorhanden (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{266}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 87/13$ und $\mathbf{268}/\mathbf{266}/\mathbf{154} = 5/0/95$, Tab. 17, Eintrag 2). Es wurde vermutet, dass unter diesen Reaktionsbedingungen in ethanolischer HCl die Entschützung der Dihydropyridine bevorzugt im Vergleich zur Cyclisierung abläuft und die Reaktivität der resultierenden entschützten Verbindungen für die gewünschte $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ -Reaktion nicht ausreicht, weshalb nach wässriger Aufarbeitung vornehmlich das Oxidationsprodukt **154** beobachtet wurde.

Zur Bestätigung der Annahme, dass das entschützte Dihydropyridin unter obigen Bedingungen nicht cyclisiert, wurde das Dihydropyridin **171**, das eine säurelabile *N*-Silylgruppe trägt, bei Raumtemperatur und bei $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 1.25 M ethanolischer HCl umgesetzt. Laut ^1H NMR-Spektrum wurde in beiden Fällen lediglich 4-Benzylpyridin (**154**) und kein Cyclisierungsprodukt gebildet (Tab. 18, Einträge 2 und 3).

Daraufhin wurde in weiteren Versuchen, mit **267** als Edukt und ethanolischer HCl als Lösungsmittel, der Einfluss der Reaktionstemperatur auf das Produktverhältnis untersucht. Es zeigte sich, dass sich nach einer Reaktionszeit von 1 h bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ das

Edukt vollständig umgesetzt hatte und im Rohprodukt das Cyclisierungsprodukt **268** mit einem Anteil von 14% und 4-Benzylpyridin (**154**) mit einem Anteil von 86% enthalten waren (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{266}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 100/0$ und $\mathbf{268}/\mathbf{266}/\mathbf{154} = 14/0/86$, Tab. 17, Eintrag 3).

Tab. 17 Optimierung der intramolekularen S_EAr -Reaktion von **267**



Nr.	Säure	LM	$c(\text{HCl})$ [M]	t [h]	T [°C]	Produktanteil	
						$\frac{\mathbf{268}+\mathbf{266}+\mathbf{154}}{\mathbf{267}}$ [%] ^{b)}	$\mathbf{268}/\mathbf{266}/\mathbf{154}$ [%] ^{b)}
1	HCl	CH ₂ Cl ₂	a)	1	-78→40	12/88	100/0/0
2	HCl	EtOH	1.25	4	RT	87/13	5/0/95
3	HCl	EtOH	1.25	1	50	100/0	14/0/86
4	HCl	EtOH	1.25	1	70	100/0	20/0/80
5	HCl	EtOH	1.25	1	Rückfluss	100/0	38/0/62
6	HCl	1,4-Dioxan	1.3	4	RT	6/94	100/0/0
7	HCl	1,4-Dioxan	4.0	3	RT	100/0	100/0/0

a) HCl-Gas wurde durch eine auf -78 °C abgekühlte Lösung aus **267** und CH₂Cl₂ geleitet. Anschließend wurde überschüssiges HCl im Hochvakuum entfernt. b) ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts.

Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 70 °C führte bei vollständigem Umsatz zu einem geringfügig höheren Anteil an Cyclisierungsprodukt **268** (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{266}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 100/0$ und $\mathbf{268}/\mathbf{266}/\mathbf{154} = 20/0/80$, Tab. 17, Eintrag 4) und selbst durch Erhitzen des Reaktionsansatzes zum Rückfluss konnte nur ein Anteil an **268** von 38%

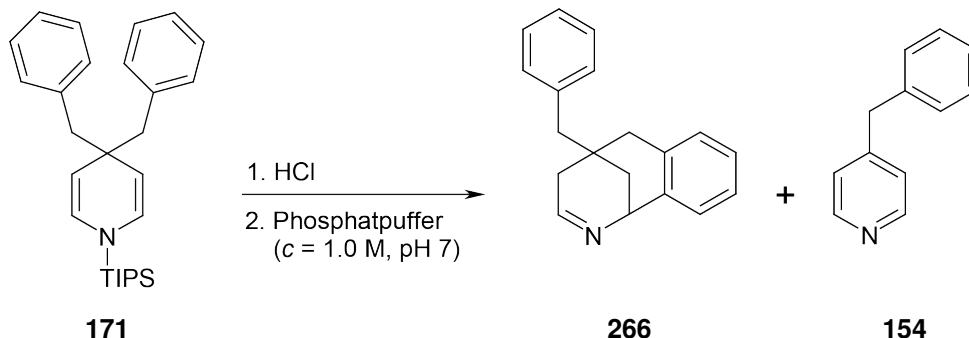
erzielt werden (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{266}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 100/0$ und $\mathbf{268}/\mathbf{266}/\mathbf{154} = 38/0/62$, Tab. 17, Eintrag 5). Unter der Annahme, dass das entschützte Iminiumion nicht cyclisiert, ließen diese Ergebnisse darauf schließen, dass durch Steigerung der Reaktionstemperatur die Reaktionsgeschwindigkeit der Cyclisierung schneller zunimmt als die der Entschützung.

Um nun die Abspaltung der Acetylgruppe zu vermeiden, wurde in einem weiteren Experiment das Lösungsmittel Ethanol durch 1,4-Dioxan ersetzt. Das Dihydropyridin **267** wurde nun in 1.3 M HCl in 1,4-Dioxan gelöst und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt ^1H NMR-spektroskopisch untersucht. Die Bildung von 4-Benzylpyridin (**154**) konnte nun nicht mehr beobachtet werden, allerdings hatte sich das Edukt **267** auch nur in geringem Maße zum 7,8-Benzomorphan **268** umgesetzt (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{266}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 6/94$ und $\mathbf{268}/\mathbf{266}/\mathbf{154} = 100/0/0$, Tab. 17, Eintrag 6).

Durch Erhöhen der Säurekonzentration von 1.3 M auf 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan konnte schließlich die vollständige Umwandlung von **267** in das gewünschte Cyclisierungsprodukt **268**, ohne Bildung von Nebenprodukten, erreicht werden (Tab. 17, Eintrag 7). Nach einer Reaktionszeit von 3 h bei Raumtemperatur konnte **268** mit einer Ausbeute von 97% isoliert werden (Tab. 21, Eintrag 6, A).

In einem weiteren Versuch wurde auch das *N*-silylgeschützte Dihydropyridin **171** diesen Reaktionsbedingungen, der Behandlung mit 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan bei Raumtemperatur, unterworfen. Aber es wurde erneut ausschließlich die Bildung von 4-Benzylpyridin (**154**) im ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts beobachtet (Tab. 18, Eintrag 4). Dieses Ergebnis unterstreicht die Notwendigkeit der *N*-Acetylgruppe für die Cyclisierung der 1,4-Dihydropyridine zu 7,8-Benzomorphanderivaten.

Tab. 18 Cyclisierungsversuche mit dem *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **171**

							
171		266		154			
Nr.	Säure	LM	$c(\text{HCl})$		T	Produktanteil	
			[M]	t		(266+154)/ 171 [%] ^{b)}	266/154 [%] ^{b)}
				[h]	[°C]		
1	HCl	CH ₂ Cl ₂	a)	1	-78→40	100/0	0/100
2	HCl	EtOH	1.25	4	RT	100/0	0/100
3	HCl	EtOH	1.25	4	70	100/0	0/100
4	HCl	1,4-Dioxan	4.0	3	RT	100/0	0/100

a) HCl-Gas wurde durch eine auf -78 °C abgekühlte Lösung aus **267** und CH₂Cl₂ geleitet. Anschließend wurde überschüssiges HCl im Hochvakuum entfernt. b) ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts.

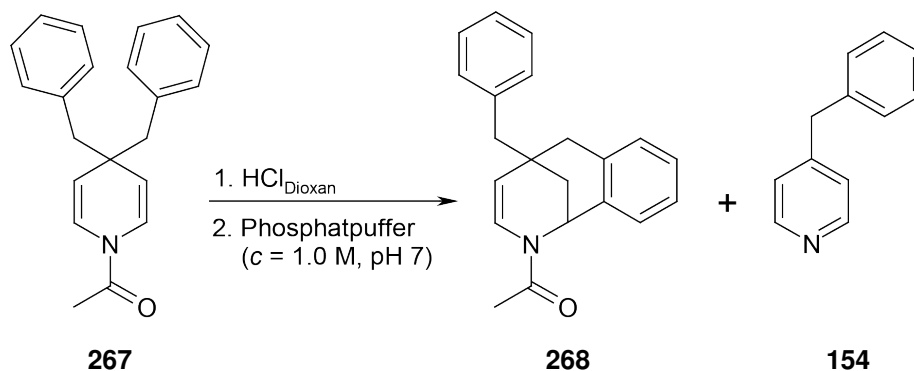
Die Cyclisierung sollte im Weiteren auch mit den Dihydropyridinen **269** und **272–275** versucht werden. Es zeigte sich, dass in Abhängigkeit vom Zweitsubstituenten in 4-Position, die für einen vollständigen Umsatz notwendige Reaktionsdauer auf bis zu 23 h anstieg (Tab. 21). In weiteren Experimenten wurde deshalb versucht, die Reaktionszeit durch Erhöhen der Reaktionstemperatur zu verkürzen. Die ersten Versuche mit 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan zeigten jedoch, dass sich mit Erhöhen der Temperatur der Umsatz deutlich erniedrigte. Bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C zeigte das ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts nach 1 h noch einen Anteil von 78% an Cyclisierungsprodukt **268** (Verhältnis (**268+154**)/**267** = 78/22 und **268/154** = 100/0, Tab. 19, Eintrag 1). Bei 70 °C wurden nach 1 h nur noch 53% und bei 100 °C sogar nur noch 30% des gewünschten Produkts gebildet (Eintrag 2: Verhältnis (**268+154**)/**267** = 53/47 und **268/154** = 100/0. Eintrag 3: Verhältnis (**268+154**)/**267** = 30/70 und **268/154** = 100/0, Tab. 19). Als Ursache für die sinkende Umsetzung wurde ein zu starkes Abdampfen der Säure bei höheren Temperaturen vermutet.

Daraufhin wurde die Cyclisierungsreaktion unter Zusatz von Wasser untersucht, da vermutet wurde, so den Verlust an Säure verlangsamten und gleichzeitig die Geschwindigkeit der Cyclisierungsreaktion erhöhen zu können. In einem ersten Schritt wurde versucht die These zu bestätigen, dass Wasser als protischer Lösungsmittelzusatz die Geschwindigkeit der elektrophilen aromatischen Substitution beschleunigt. Hierzu wurde das Edukt **267** in 1.3 M HCl in 1,4-Dioxan gerührt und nach einer Reaktionszeit von 4 h die Produktbildung ohne Wasserzusatz und unter Zusatz von 10 Äquivalenten Wasser verglichen. Ohne Wasserzusatz zeigte das ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts, dass sich nur geringe Mengen an 7,8-Benzomorphan **268** gebildet hatten (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 6/94$ und $\mathbf{268}/\mathbf{154} = 100/0$, Tab. 19, Eintrag 4). Unter Zusatz von 10 Äquivalenten Wasser hingegen lag die Umsetzung des Edukts **267** bei 53%. Allerdings wurden neben dem gewünschten Produkt **268** auch geringe Mengen an 4-Benzylpyridin (**154**) beobachtet (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 53/47$ und $\mathbf{268}/\mathbf{154} = 94/6$, Tab. 19, Eintrag 5). Diese Versuche legen den Schluss nahe, dass der Zusatz von Wasser die Reaktionsgeschwindigkeit zwar deutlich erhöht, er ermöglicht aber auch die Abspaltung der Acetylgruppe und damit die Bildung von 4-Benzylpyridin (**154**) als Nebenprodukt.

In weiteren Experimenten wurde die Reaktion bei 100 °C unter Verwendung von 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan als Lösungsmittel und unter Zusatz verschiedener Mengen an Wasser wiederholt. Nach 1 h wurden die Reaktionen jeweils durch Zugabe von Phosphatpuffer ($c = 1.0\text{ M}$, pH 7) abgebrochen und die Rohprodukte ^1H NMR-spektroskopisch untersucht. Bereits bei einem geringen Zusatz von 0.8 Äquivalenten Wasser war im ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts ein Anstieg des Produkts **268** von 30% auf 43% zu verzeichnen. Allerdings wurden auch 12% 4-Benzylpyridin (**154**) beobachtet (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 43/57$ und $\mathbf{268}/\mathbf{154} = 88/12$, Tab. 19, Eintrag 6). Bei einem Zusatz von 5 Äquivalenten Wasser stieg der Umsatz bei einer geringen Menge an gebildetem 4-Benzylpyridin (**154**) auf 51% an (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 51/49$ und $\mathbf{268}/\mathbf{154} = 96/4$, Tab. 19, Eintrag 7). Durch den Zusatz von 10 Äquivalenten betrug der Umsatz schließlich 100% (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{154})/\mathbf{267} =$

100/0 und **268/154** = 96/4, Tab. 19, Eintrag 8) und das Cyclisierungsprodukt konnte in einer Ausbeute von 81% isoliert werden (Tab. 21, Eintrag 6, B).

Tab. 19 Umsetzung von **267** in HCl in 1,4-Dioxan ohne und mit Zusatz von Wasser^{a)}



Nr.	$c(\text{HCl})$	H_2O	t	T	Produktanteil	
	[M]	[Äquiv.]	[h]	[°C]	(268 + 154)/ 267 [%] ^{b)}	268 / 154 [%] ^{b)}
1	4.0	—	1	50	78/22	100/0
2	4.0	—	1	70	53/47	100/0
3	4.0	—	1	100	30/70	100/0
4	1.3	—	4	RT	6/94	100/0
5	1.3	10	4	RT	53/47	94/6
6	4.0	0.8	1	100	43/57	88/12
7	4.0	5	1	100	51/49	96/4
8	4.0	10	1	100	100/0	96/4
9	0.65	10	1	100	12/88	100/0
10	1.3	10	1	100	39/61	97/3
11	2.6	10	1	100	56/44	98/2
12	2.6	15	1	100	100/0	98/2

^{a)} Das Dihydropyridin **267** wurde in HCl in 1,4-Dioxan gelöst, mit den angegebenen Äquivalenten Wasser (bezogen auf **267**) versetzt und bei der angeführten Temperatur gerührt.

^{b)} ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts.

Vollständigkeitshalber wurde zudem die Abhängigkeit der Reaktion von der eingesetzten Säurekonzentration untersucht. Die Reaktionstemperatur betrug bei diesen Versuchen 100 °C, die Reaktionszeit lag bei 1 h und es wurden den Ansätzen jeweils 10 Äquivalente Wasser zugesetzt. Unter Verwendung von 0.65 M HCl in 1,4-Dioxan zeigte das ^1H NMR-Spektrum, wie erwartet, einen schlechten Umsatz von nur 12% (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 12/88$ und $\mathbf{268}/\mathbf{154} = 100/0$, Tab. 19, Eintrag 9). Mit Erhöhung der Säurekonzentration auf 1.3 M stieg auch der Umsatz auf 39% an (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 39/61$ und $\mathbf{268}/\mathbf{154} = 97/3$, Tab. 19, Eintrag 10) und bei einer Konzentration von 2.6 M HCl in 1,4-Dioxan lag der Umsatz bei 56% (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 56/44$ und $\mathbf{268}/\mathbf{154} = 98/2$, Tab. 19, Eintrag 11). Es bestätigte sich somit die Erwartung, dass mit Erhöhung der Säurekonzentration auch der Anteil an Cyclisierungsprodukt **268** deutlich ansteigt.

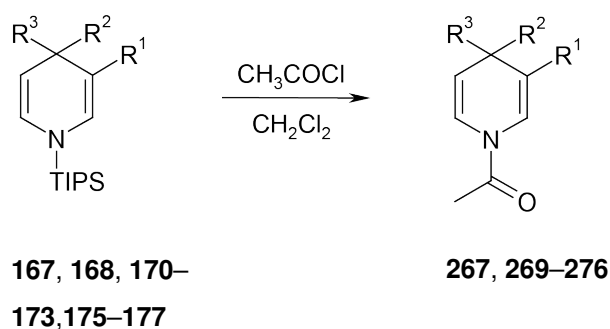
In einem abschließenden Versuch wurde zudem gezeigt, dass **267** auch bei einer Säurekonzentration von 2.6 M HCl in 1,4-Dioxan vollständig umgesetzt werden konnte, indem der Wasserzusatz auf 15 Äquivalente erhöht wurde. 4-Benzylpyridin (**154**) war in diesem Fall nur in geringer Menge im Rohprodukt enthalten (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 100/0$ und $\mathbf{268}/\mathbf{154} = 98/2$, Tab. 19, Eintrag 12).

4.5.2 Darstellung *N*-acetylgeschützter 1,4-Dihydropyridine

Die Ergebnisse aus dem vorangehenden Abschnitt machten deutlich, dass sich der Austausch der *N*-Silylgruppe durch einen *N*-Acetylrest als günstig für die intramolekulare aromatische Substitutionsreaktion erweist. Die Cyclisierung sollte, nachdem sie für **267** optimiert war, auch mit den 4,4-disubstituierten *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen **269–276** versucht werden, die neben einem Arylrest in 4-Position noch einen weiteren Alkyl- oder Arylsubstituenten in dieser Position tragen. Zu diesem Zweck wurden die 4,4-disubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine **167**, **168**, **170–173** und **175–177** acetyliert (Tab. 20).

Die Umsetzung von 4,4-Dibenzyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**171**) mit Acetylchlorid in Dichlormethan bei Raumtemperatur zu 1-[4,4-Dibenzylpyridin-1(4*H*)-yl]-ethanon (**267**) wurde bereits von Bräckow beschrieben. Er erhielt Verbindung **267** auf diese Weise in einer Ausbeute von 96% (Tab. 20, Eintrag 8).²² Auf gleichem Weg wurden die 4,4-disubstituierten *N*-silylierten 1,4-Dihydropyridine **167**, **168**, **170–173**, **175** und **176** acetyliert. Die gewünschten Produkte **267** und **269–275** konnten so in zufriedenstellenden Ausbeuten (81–94%) erhalten werden (Tab. 20, Einträge 1–8).

Tab. 20 Darstellung der *N*-acetylierten 1,4-Dihydropyridine **267**, **269–276**^{a)}



Edukt					Produkt	
Nr.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	Nr.	Ausbeute [%]
1	172	H	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	269	81
2	173	H	4-FC ₆ H ₄ CH ₂	4-FC ₆ H ₄ CH ₂	270	83
3	176	H	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	271	92
4	175	H	CH ₂ CH ₂ Ph	Bn	272	90
5	168	H	Bn	Et	273	89
6	170	H	Bn	<i>i</i> Pr	274	91
7	167	H	Bn	Ph	275	92
8	171	H	Bn	Bn	267	94 (96) ^{b)}
9	177	CO ₂ Et	Bn	Bn	276	88 ^{c)}

^{a)} Die Edukte wurden in CH₂Cl₂ bei RT mit AcCl versetzt. Die Reaktionsdauer betrug 2 h (in Analogie zu einer Vorschrift von Bräckow).²² ^{b)} Literaturausbeute nach Bräckow.²² ^{c)} **177** wurde in CH₂Cl₂ mit AcCl versetzt und für 9 h in der MW auf 65 °C erhitzt (in Analogie zu einer Vorschrift von Sperger).²³

Für 4,4-disubstituierte 1,4-Dihydropyridine, die in 3-Position eine Estergruppe tragen, hatte Sperger bereits gezeigt, dass sie sich nicht bei Raumtemperatur acetylieren lassen. Die vollständige Umsetzung gelang ihm nach einer Reaktionszeit von 9 h bei 65 °C in der Mikrowelle.²³ In gleicher Weise konnte in der vorliegenden Arbeit Verbindung **276** in einer Ausbeute von 88% dargestellt werden (Tab. 20, Eintrag 9).

4.5.3 Synthese 5-substituierter *N*-Acetyl-7,8-benzomorphane

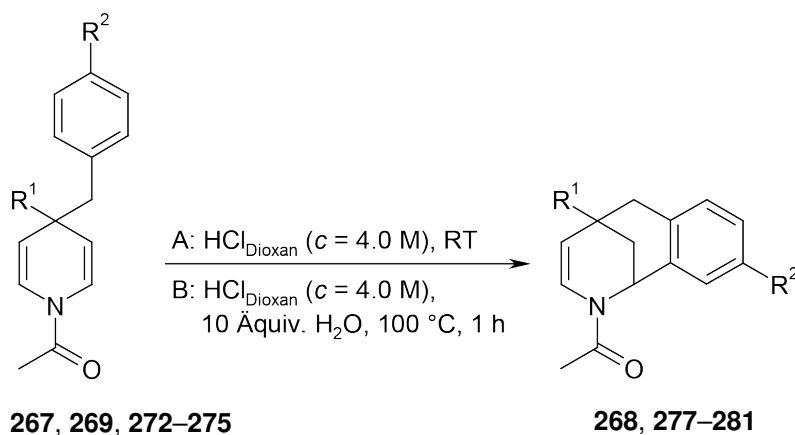
4.5.3.1 Intramolekulare S_EAr-Reaktion von *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen zu ungesättigten 7,8-Benzomorphanen

Die Darstellung der *N*-Acetyl-7,8-benzomorphane **268**, **277–281** wurde unter zwei verschiedenen Reaktionsbedingungen realisiert. Zum einen erfolgte die Umsetzung des jeweiligen Dihydropyridins in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan bei Raumtemperatur (siehe Tab. 17, Eintrag 7) und zum anderen bei einer höheren Reaktionstemperatur von 100 °C und unter Zusatz von 10 Äquivalenten Wasser (siehe Tab. 19, Eintrag 8). Die Reaktionen bei 100 °C zeigten für die 4,4-disubstituierten *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine **267**, **269** und **273–275**, mit Ausnahme von Verbindung **272** (Verhältnis **278/272** = 52/48, Tab. 21, Eintrag 2, B), vollständigen Umsatz und nur geringe Bildung von Nebenprodukten. Die Reaktionsbedingungen bei Raumtemperatur ließen sich ebenfalls erfolgreich auf die Umwandlung der 4,4-disubstituierten *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine **267**, **269** und **272–275** in ihre Cyclisierungsprodukte anwenden (Tab. 21).

Im Falle der Reaktionen bei Raumtemperatur wurde der Reaktionsverlauf der einzelnen Synthesen anhand von Dünnschichtchromatogrammen verfolgt und auf diese Weise jeweils die erforderlichen Reaktionszeiten bestimmt. Die Cyclisierung verlief im Falle eines 4-Methoxybenzyl- oder Benzylrests als Zweitsubstituenten rasch, in 2 bzw. 3 h (Tab. 21, Einträge 1 und 6, A). Mit der Isopropylgruppe als Zweitsubstituenten waren 5 h für einen vollständigen Umsatz nötig und mit dem Ethylrest 7 h (Tab. 21, Einträge 3 und 4, A). Die Reaktion war mit der Phenylgruppe als zweitem Substituenten erst nach 20 h beendet und im Falle des 2-Phenylethylrests waren 23 h bis

zum vollständigen Umsatz nötig (Tab. 21, Einträge 2 und 5, A). Die Reaktionen verliefen dabei ohne Bildung von Nebenprodukten, so dass die Benzomorphone **268**, **277–281** in hohen Ausbeuten (94–97%) erhalten werden konnten (Tab. 21, A).

Tab. 21 Darstellung der in 3,4-Position ungesättigten *N*-Acetyl-7,8-benzomorphone **268** und **277–281**^{a)}



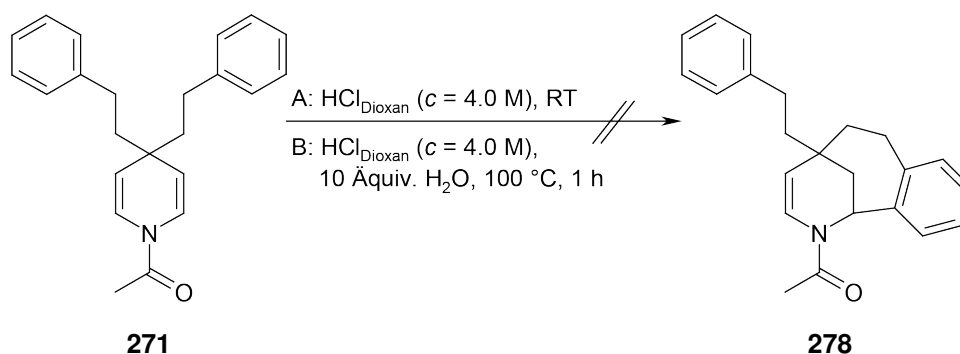
				A		B	
Edukt				Produkt			
Nr.	R ¹	R ²	Nr.	<i>t</i> [h]	Nr.	Ausbeute [%]	Ausbeute [%]
1	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	OMe	269	2	277	94	78
2	CH ₂ CH ₂ Ph	H	272	23	278	95	— ^{b)}
3	Et	H	273	7	279	94	74
4	<i>i</i> Pr	H	274	5	280	94	84
5	Ph	H	275	20	281	97	80
6	Bn	H	267	3	268	97	81

^{a)} A: Das Edukt wurde in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan bei RT umgesetzt. B: Das Edukt wurde in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan unter Zusatz von 10 Äquiv. H₂O für 1 h auf 100 °C erhitzt. ^{b)} Umsetzung verlief unvollständig (Verhältnis **278/272** = 52/48, nach ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts).

Die Reaktionszeiten ließen sich für die Umsetzungen bei einer Reaktionstemperatur von 100 °C, denen zusätzlich 10 Äquivalente Wasser zugesetzt wurden, einheitlich auf 1 h verkürzen, allerdings waren im ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts geringe Mengen an Nebenprodukten, insbesondere die Bildung von 4-Benzylpyridin (**154**) zu

beobachten, so dass die isolierten Ausbeuten der 7,8-Benzomorphane **268**, **277** und **279–281** von 74–84% prinzipiell etwas niedriger ausfielen als für die Reaktionen bei Raumtemperatur, ohne Zusatz von Wasser. Die Umsetzung des Dihydropyridins **272** zum 7,8-Benzomorphan **278** erfolgte unter diesen Reaktionsbedingungen, wie oben bereits erwähnt, nur unvollständig (Tab. 21, B).

Zusätzlich wurde untersucht, ob sich auch das 4,4-Bis(2-phenylethyl)-1,4-dihydropyridin **271** unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen zu **278** cyclisieren lässt. Das Edukt **271** wurde daher in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan zum einen bei Raumtemperatur für 18 h und zum anderen unter Zusatz von 10 Äquivalenten Wasser bei 100 °C für 1 h umgesetzt. In den ^1H NMR-Spektren war jedoch in beiden Fällen lediglich der Signalsatz der Ausgangsverbindung **271** nachweisbar (Schema 62).

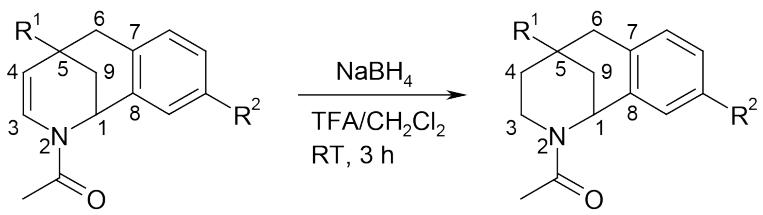


Schema 62 Cyclisierungsversuche mit dem 4,4-Bis(2-phenylethyl)-1,4-dihydropyridin **271**

4.5.3.2 Reduktion der ungesättigten *N*-Acetyl-7,8-benzomorphane

Die durch Cyclisierung erhaltenen in 3,4-Position ungesättigten *N*-Acetyl-7,8-benzomorphane **268**, **277–281** sollten im nächsten Schritt in die reduzierten *N*-Acetyl-7,8-benzomorphane **282–287** überführt werden. Die Edukte **268** und **277–281** wurden hierzu in Dichlormethan gelöst und zu einer Lösung von Natriumborhydrid in TFA getropft. Nach 3 h wurde die Lösung zum Reaktionsabbruch durch Zugabe von 2.0 M NaOH-Lösung alkalisch gestellt. Nach Aufarbeitung ließen sich die *N*-Acetyl-7,8-benzomorphane **282–287** in sehr guten Ausbeuten (80–95%) erhalten (Tab. 22).

Tab. 22 Reduktion der ungesättigten *N*-Acetyl-7,8-Benzomorphone **268**, **277–281**^{a)}

					
268, 277–281				282–287	
Edukt				Produkt	
Nr.	R ¹	R ²	Nr.	Nr.	Ausbeute [%]
1	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	OMe	277	282	95
2	CH ₂ CH ₂ Ph	H	278	283	84
3	Et	H	279	284	89
4	<i>i</i> Pr	H	280	285	91
5	Ph	H	281	286	84
6	Bn	H	268	287	80

^{a)} Die Edukte **268**, **277–281** wurden in CH₂Cl₂ zu einer Lösung von NaBH₄ in TFA getropft. Die Reaktionsdauer betrug 3 h.

4.5.3.3 Cyclisierung des *N*-acetylierten

4,4-Bis(4-fluorbenzyl)-1,4-dihydropyridins **270**

Die intramolekulare elektrophile aromatische Substitution sollte im Weiteren auch mit dem 1,4-Dihydropyridin **270** versucht werden, das zwei elektronenarme 4-Fluorbenzylreste in 4-Position trägt. In einem ersten Experiment wurde das 4,4-Bis(4-fluorbenzyl)-1,4-dihydropyridin (**270**) in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan bei Raumtemperatur umgesetzt. Als selbst nach 18 h kein Umsatz über Dünnschichtchromatographie detektiert werden konnte, wurde die Reaktion abgebrochen. Im ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts ließ sich aber neben dem Signalsatz der Ausgangsverbindung **270** eine sehr geringe Menge an Cyclisierungsprodukt **288** erkennen (Verhältnis (288+161)/270 = 3/97 und 288/161 = 100/0, Tab. 23, Eintrag 1).

In einem weiteren Experiment wurde die Ausgangsverbindung **270** in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan unter Zusatz von 10 Äquivalenten Wasser für 1 h auf 100 °C erhitzt. In diesem Fall wies das ^1H NMR-Spektrum des Rohproduktes nach wässriger Aufarbeitung neben leichten Verunreinigungen lediglich die Signale des Edukts **270** sowie von 4-(4-Fluorbenzyl)pyridin (**161**) in Höhe von 18% auf. Das Cyclisierungsprodukt **288** konnte nicht beobachtet werden (Verhältnis $(\mathbf{288}+\mathbf{161})/\mathbf{270} = 18/82$ und $\mathbf{288}/\mathbf{161} = 0/100$, Tab. 23, Eintrag 2).

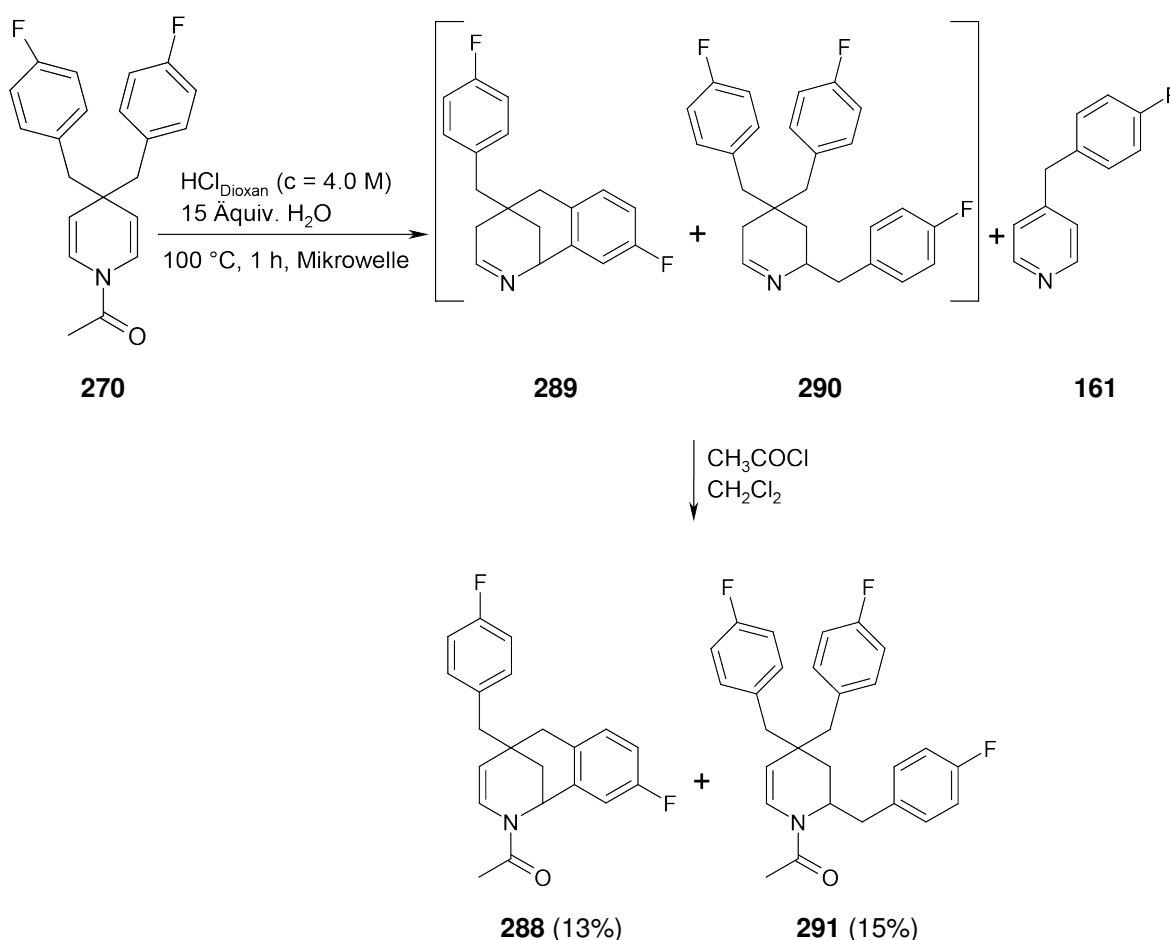
Tab. 23 Cyclisierungsversuche mit 1-[4,4-Bis(4-fluorbenzyl)pyridin-1(4*H*)-yl]ethanon (**270**)

<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> 270 </div> <div style="text-align: center;"> $\xrightarrow[\text{(c = 4.0 M)}]{\text{HCl}_{\text{Dioxan}}}$ </div> <div style="text-align: center;"> 288 </div> <div style="text-align: center;"> 161 </div> </div>					
Produktanteil					
Nr.	H ₂ O [Äquiv.]	t [h]	T [°C]	$(\mathbf{288}+\mathbf{161})/\mathbf{270}$ [%] ^{a)}	$\mathbf{288}/\mathbf{161}$ [%] ^{a)}
1	–	18	RT	3/97	100/0
2	10	1	100	18/82	0/100

a) ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts.

Die Cyclisierung wurde anschließend unter Mikrowellen-Bedingungen untersucht. Das Edukt **270** wurde in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan, zunächst ohne Zusatz von Wasser in der Mikrowelle für 1 h auf 80 °C erhitzt. Im ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts konnten jedoch erneut keine Signale, die auf das Cyclisierungsprodukt **288** hingedeutet hätten, beobachtet werden. Daraufhin wurde das Edukt **270** in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan nun unter Zusatz von 15 Äquivalenten Wasser in der Mikrowelle für 1 h auf 100 °C erhitzt. Das ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts zeigte, dass

neben Produkten unbekannter Struktur, vor allem 4-(4-Fluorbenzyl)pyridin (**161**) in großer Menge gebildet wurde. Die charakteristischen Protonen-Signale der Enamid-Substruktur (H-3, H-4) des *N*-acetylgeschützten in 3,4-Position ungesättigten 7,8-Benzomorphans **288** konnten nicht beobachtet werden. Das ^1H NMR-Spektrum wies jedoch Signale auf, die auf die Bildung des entschützten in 2,3-Position ungesättigten 7,8-Benzomorphans **289** hindeuteten, das jedoch über Säulenchromatographie nicht isoliert werden konnte.

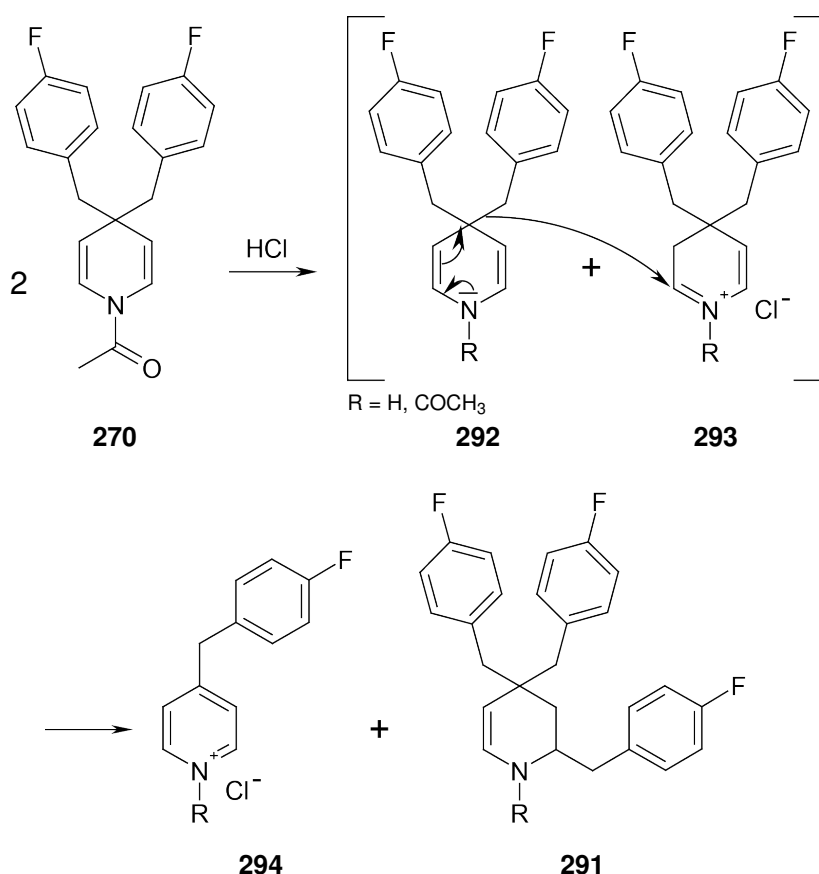


Schema 63 Cyclisierung von **270** in der Mikrowelle und anschließende Acetylierung

In einem weiteren Experiment wurde daher versucht, die Bildung des Imins **289** zu belegen, indem **289** mit Hilfe von Acetylchlorid in das Enamid **288** überführt wird (Schema 63). Die Cyclisierung von **270** wurde in der Mikrowelle in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan unter Zusatz von 15 Äquivalenten Wasser bei 100°C wiederholt und

das Rohprodukt anschließend ohne weitere Reinigung bei Raumtemperatur in Dichlormethan mit Acetylchlorid versetzt. Nach einer Reaktionsdauer von 2 h wurde das Rohprodukt ^1H NMR-spektroskopisch untersucht. Es konnten die charakteristischen Protonen-Signale der Enamid-Substruktur (H-3, H-4) von *N*-acetylgeschützten in 3,4-Position ungesättigten 7,8-Benzomorphanen beobachtet und das Produkt **288** in einer Ausbeute von 13% erhalten werden. Des Weiteren konnte auch das Nebenprodukt **291** in einer Ausbeute von 15% isoliert werden (Schema 63).

Für die Reaktion des Dihydropyridins **270** zum 2-substituierten Tetrahydropyridin **291** wird der in Schema 64 wiedergegebene Mechanismus vorgeschlagen. Durch Aromatisierung von **292** zum Pyridiniumsalz **294** könnte der 4-Fluorbenzylrest auf ein weiteres Iminiumion **293** übertragen und so das Nebenprodukt **291** gebildet werden.



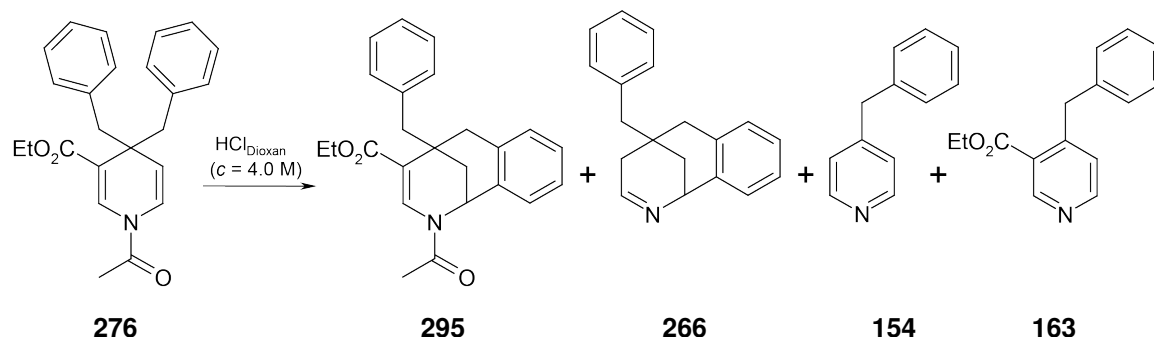
Schema 64 Angenommener Mechanismus zur Bildung des Nebenprodukts **291**

4.5.3.4 Cyclisierung von 1-Acetyl-4,4-dibenzyl-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäureethylester (**276**)

Die Cyclisierung von **276** zum 7,8-Benzomorphan **295** erwies sich ebenfalls als Sonderfall. Die elektrophile aromatische Substitution wurde zuerst bei Raumtemperatur in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan untersucht. In Anwesenheit der Esterfunktion in 3-Position erfolgte die Cyclisierung bei Raumtemperatur nur sehr langsam. Nach einer Reaktionszeit von 20 h hatten sich erst 20% des Edukts **276** in das gewünschte Produkt **295** umgesetzt (Verhältnis $(\mathbf{295}+\mathbf{266}+\mathbf{154}+\mathbf{163})/\mathbf{276} = 20/80$ und $\mathbf{295}/\mathbf{266}/\mathbf{154}/\mathbf{163} = 100/0/0/0$, Tab. 24, Eintrag 1). Nach 4 Tagen war die Umsetzung zwar schließlich vollständig, es konnte jedoch im ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts die Bildung von Nebenprodukten beobachtet werden. In einem weiteren Experiment wurde deshalb die Reaktion bei 100 °C in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan unter Zusatz von 10 Äquivalenten Wasser durchgeführt. Im ^1H NMR-Spektrum war bei einem Umsatz von nur 21% das gewünschte Cyclisierungsprodukt **295** mit einem Anteil von 95% und 4-Benzylnicotinsäureethylester (**163**) lediglich mit einem Anteil von 5% nachweisbar (Verhältnis $(\mathbf{295}+\mathbf{266}+\mathbf{154}+\mathbf{163})/\mathbf{276} = 21/79$ und $\mathbf{295}/\mathbf{266}/\mathbf{154}/\mathbf{163} = 95/0/5/0$, Tab. 24, Eintrag 2).

Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse wurde die Cyclisierung im Weiteren in einem abgeschlossenen System in der Mikrowelle untersucht. Das Edukt **276** wurde in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan vorgelegt, mit 10 Äquivalenten Wasser versetzt und für 1.5 h auf 100 °C erhitzt. Aus dem ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts ging hervor, dass sich das Cyclisierungsprodukt **295** zu 11% und 4-Benzylnicotinsäureethylester (**163**) zu 10% gebildet hatten. Es konnte interessanterweise zudem aber auch beobachtet werden, dass das in 2,3-Position ungesättigte entschützte 7,8-Benzomorphan **266**, dem die Esterfunktion in 3-Position fehlt, zu 75% und 4-Benzylpyridin (**154**) zu 3% entstanden waren (Verhältnis $(\mathbf{295}+\mathbf{266}+\mathbf{154}+\mathbf{163})/\mathbf{276} = 100/0$ und $\mathbf{295}/\mathbf{266}/\mathbf{154}/\mathbf{163} = 11/75/3/10$, Tab. 24, Eintrag 3).

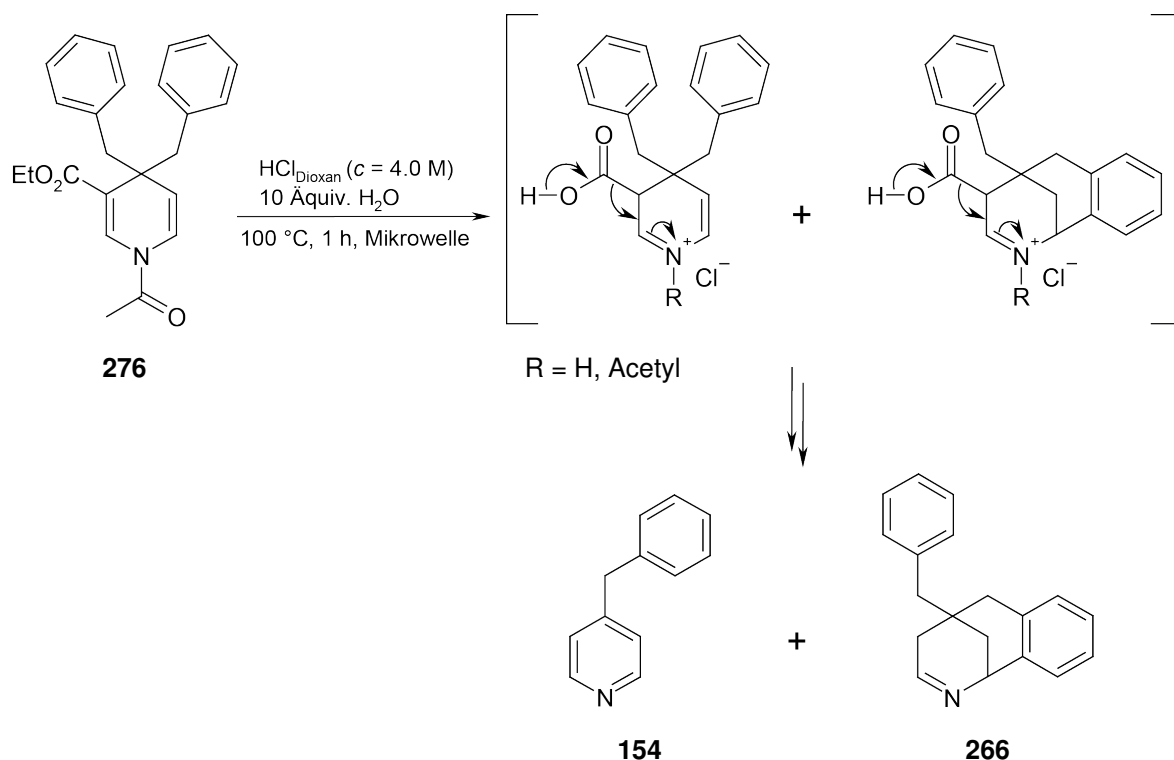
Tab. 24 Cyclisierungsversuche mit Ethyl-1-acetyl-4,4-dibenzyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (**276**)



Nr.	H ₂ O [Äquiv.]	t [h]	T [°C]	Produktanteil		Ausbeute
				$\frac{295+266+154+163}{276}$ [%] ^{a)}	295/266/154/163 [%] ^{a)}	Nr. [%] ^{b)}
1	10	20	RT	20/80	100/0/0/0	— ^{c)}
2	10	1	100	21/79	95/0/5/0	— ^{c)}
3	10	1.5	100 (MW)	100/0	11/75/3/10	— ^{c)}
4	—	1	80 (MW)	100/0	100/0/0/0	295 88

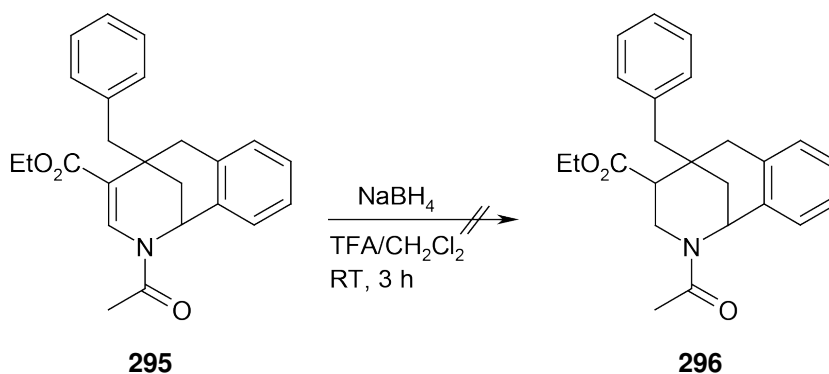
a) ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts. b) Isolierte Ausbeute. c) Es wurde kein Produkt isoliert.

Da vermutet wurde, dass der Wasserzusatz zu einer Esterspaltung und in Folge einer Decarboxylierung gemäß Schema 65 zur Bildung der Nebenprodukte **154** und **266** geführt hatte, wurde die Reaktion ohne Zusatz von Wasser wiederholt. Die Reaktionstemperatur wurde auf 80 °C gesenkt, da eine höhere Temperatur ohne weiteren Zusatz eines protischen Lösungsmittels in der Mikrowelle nicht erreicht werden konnte. In diesem Fall setzte sich **276** innerhalb von 1 h vollständig in das 7,8-Benzomorphan **295** um. Das gewünschte Produkt **295** konnte in einer Ausbeute von 88% isoliert werden. Die Bildung der Nebenprodukte **154**, **163** und **266** konnte unter diesen Bedingungen nicht mehr beobachtet werden (Verhältnis $(295+266+154+163)/276 = 100/0$ und $295/266/154/163 = 100/0/0/0$, Tab. 24, Eintrag 4).



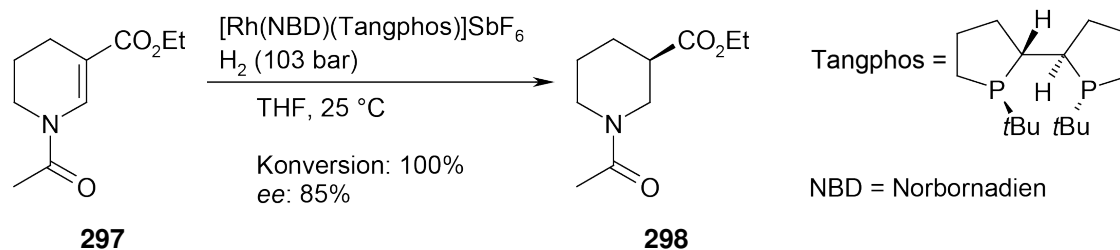
Schema 65 Angenommener Mechanismus zur Decarboxylierung in der Mikrowelle unter Wasserzusatz

Das ungesättigte *N*-Acetyl-7,8-benzomorphan **295** sollte im nächsten Schritt zum *N*-Acetyl-7,8-benzomorphan **296** reduziert werden. In Analogie zur Reduktion der 7,8-Benzomorphone **268** und **277–281** wurde in einem ersten Versuch **295** in Dichlormethan zu einer Lösung von Natriumborhydrid in TFA getropft. Das nach alkalischer Aufarbeitung erhaltene ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts zeigte jedoch lediglich den unveränderten Signalsatz der Ausgangsverbindung **295** (Schema 66).



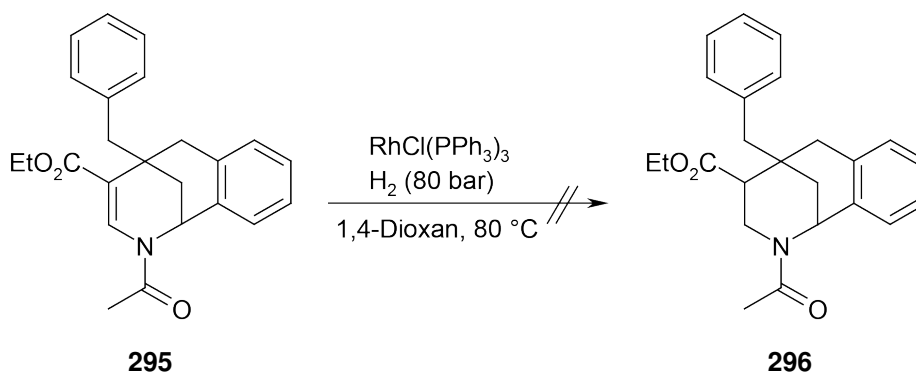
Schema 66 Versuch der Reduktion von **295** mit NaBH_4

Für das mit **295** verwandte Enamid **297** ist in der Literatur¹¹² beschrieben, dass es sich in Tetrahydrofuran in Gegenwart von $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{Tangphos})]\text{SbF}_6$ als Katalysator, bei einem H_2 -Druck von 103 bar (25 °C) vollständig zu **298** reduzieren lässt (Schema 67).



Schema 67 Reduktion von **297** nach Zhang et al.¹¹²

Im Hinblick auf diese Vorschrift wurde versucht **295** in 1,4-Dioxan in Gegenwart des Wilkinson-Katalysators bei einem H_2 -Druck von 80 bar (30 °C) zu reduzieren. Das gewünschte Produkt **296** war aber selbst nach einer Reaktionsdauer von 72 h im ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts nicht nachweisbar. Daraufhin wurde der Versuch bei 80 °C wiederholt. Auch in diesem Fall wurden im ^1H NMR-Spektrum lediglich die Signale der Ausgangsverbindung **295** beobachtet (Schema 68). Weitere Versuche **295** in **296** umzuwandeln, wurden daraufhin nicht mehr unternommen.



Schema 68 Versuch der Reduktion von **295** mit Wilkinson-Katalysator/ H_2

4.5.3.5 Spektroskopische Untersuchung der Amidkonformationen

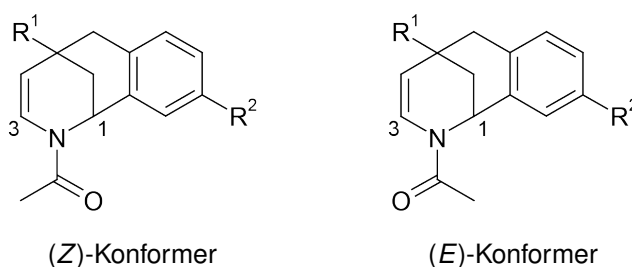
Die bei Raumtemperatur aufgenommenen ^1H NMR-Spektren der Enamide **268** und **277–281** zeigen zwei Signalsätze. Dies wird durch den partiellen Doppelbindungscharakter der vom Acetylrest ausgehenden C-N-Bindung und die damit gehinderte Rotation um diese Achse bedingt. Dadurch gibt es rotamere Vorzugskonformationen *E* und *Z*, die sich in der chemischen Verschiebung und der Intensität ihrer ^1H NMR-Signale unterscheiden. Bei den genannten Verbindungen konnte ein Rotamerenverhältnis der Amidkonformation von etwa 95/5 beobachtet werden.

Für die Enamide **268** und **277–281** sind, aufgrund der magnetischen Anisotropie der Amidgruppe,¹¹³ besonders die chemischen Verschiebungen der Protonen in 1- und 3-Position des Tetrahydropyridinrings charakteristisch (Tab. 25). In der Literatur ist beschrieben, dass dabei die Protonen *cis* zur Carbonylfunktion entschirmt werden im Vergleich zu den *trans*-ständigen Protonen.¹¹⁴ Diesem Konzept folgend, geht aus Tabelle 25 hervor, dass bei Raumtemperatur im ^1H NMR-Spektrum fast ausschließlich das (*Z*)-Konformer vorliegt, da H-1 des Hauptisomers bei tieferem Feld auftritt als H-1 des Nebenisomers. Damit in Übereinstimmung tritt das H-3 Signal des Hauptisomers bei höherem Feld auf als H-3 des Nebenisomers.

Da in der Literatur jedoch ebenfalls Beispiele von Tetrahydropyridinen bzw. Piperidinen zu finden sind, in denen das beschriebene Konzept zur Bestimmung der Amidkonformation über die chemischen Verschiebungen im ^1H NMR-Spektrum, zu keinem richtigen Ergebnis führt,^{115,116} wurde die Zuordnungen der (*E*)- und (*Z*)-Konformationen durch Untersuchung der ^{13}C NMR-Spektren bei Raumtemperatur überprüft. In der Literatur konnte gezeigt werden, dass im Falle von Amiden und Enamiden der Kohlenstoff in Nachbarschaft zum Stickstoff und *cis* zur Carbonylfunktion im Vergleich zum Kohlenstoff in *trans*-Orientierung abgeschirmt wird.^{115,117} Im Falle

von **268** und **277–281** tritt C-1 des Hauptisomers bei höherem Feld auf als C-1 des Nebenisomers und in Übereinstimmung damit tritt das C-3 Signal des Hauptisomers bei tieferem Feld auf als C-3 des Nebenisomers. Daraus kann ebenfalls der Schluss gezogen werden, dass diese Enamide vorwiegend in der (*Z*)-Konformation vorliegen (Tab. 25). Dieses Ergebnis scheint auch in Hinblick auf die geringere sterische Wechselwirkung der Carbonylfunktion mit H-1 im (*Z*)-Konformer im Vergleich zur Methylgruppe mit H-1 im (*E*)-Konformer plausibel.

Tab. 25 Chemische Verschiebungen in ^1H NMR- und ^{13}C NMR-Spektren sowie Konformerenpopulation der Enamide **268** und **277–281**



			<u>(<i>Z</i>)-Konformer</u>				<u>(<i>E</i>)-Konformer</u>					
Verbindung			δ [ppm]				δ [ppm]					
Nr.	R ¹	R ²	Nr.	H-1	H-3	C-1	C-3	Z/E	H-1	H-3	C-1	C-3
1	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	OMe	277	5.93	6.39	47.4	124.0	96/4	5.09	6.98–7.02 ^{a)}	52.8	122.6
2	CH ₂ CH ₂ Ph	H	278	6.05	6.47	47.1	124.3	96/4	5.22	7.09	52.6	122.8
3	Et	H	279	6.01	6.42	47.1	123.9	95/5	5.19	7.03	52.6	122.4
4	<i>i</i> Pr	H	280	6.00	6.43	47.1	124.1	95/5	5.18	7.03	52.6	122.6
5	Ph	H	281	6.12	6.52	47.4	124.1	95/5	5.28	7.11–7.33 ^{a)}	53.0	122.8
6	Bn	H	268	5.99	6.39	47.1	124.0	95/5	5.15	7.01	52.6	122.4

^{a)} Signal von H-3 verdeckt.

Bestätigt wurde die Bestimmung von Haupt- und Nebenrotamer schließlich beispielhaft durch ein NOE-Experiment, das für **281** bei Raumtemperatur durchgeführt wurde. Bei Einstrahlen auf das Signal der Methylprotonen der Acetylgruppe des Nebenkonformers von Verbindung **281** war ein NO-Effekt für das Proton in 1-Position bei $\delta = 5.28$ ppm und kein NO-Effekt für das Proton in 3-Position zu beobachten. Damit entspricht das zu 5% vorhandene Nebenisomer dem (*E*)-Konformer und das mit 95% vorhandene Hauptisomer dem (*Z*)-Konformer (Abb. 1).

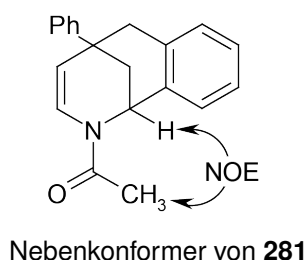
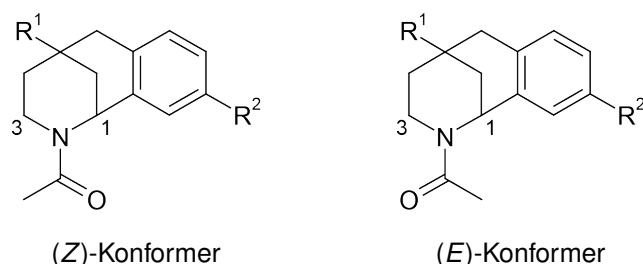


Abb. 1 NOE-Experiment zur Aufklärung der Konformationsisomerie

Die Reduktion der Doppelbindung in 3,4-Position führt zu den Verbindungen **282–287**, die im ^1H NMR-Spektrum bei Raumtemperatur nun ein Rotamerenverhältnis der Amidkonformation von etwa 72/28 aufweisen. Die Zuordnung der Signale zum (*Z*)-Konformer und zum (*E*)-Konformer erfolgte erneut über die chemischen Verschiebungen im ^1H und ^{13}C NMR-Spektrum. Das jeweilige Hauptisomer der Verbindungen **282–287** zeigt für das Proton in 1-Position ein Signal ($\delta(\text{H-1}) = 5.92\text{--}6.17$ ppm), das im Verhältnis zum Nebenisomer ($\delta(\text{H-1}) = 4.94\text{--}5.19$ ppm) stärker entschirmt ist. Daraus lässt sich schließen, dass das (*Z*)-Rotamer als Hauptisomer und das (*E*)-Rotamer als Nebenisomer vorliegt. Damit in Übereinstimmung tritt C-1 des (*Z*)-Hauptisomers in ^{13}C NMR Spektren bei höherem Feld auf ($\delta(\text{C-1}) = 47.4\text{--}47.6$ ppm) als C-1 des (*E*)-Nebenisomers ($\delta(\text{C-1}) = 53.7\text{--}54.1$ ppm) bzw. C-3 des (*Z*)-Hauptisomers tritt bei niedrigerem Feld auf ($\delta(\text{C-3}) = 39.9\text{--}40.1$ ppm) als C-3 des (*E*)-Nebenisomers ($\delta(\text{C-3}) = 34.7\text{--}34.9$ ppm) (Tab. 26).

Tab. 26 Chemische Verschiebungen in ^1H NMR- und ^{13}C NMR-Spektren sowie Konformerenpopulation von **282–287**



			(Z)-Konformer				(E)-Konformer			
Verbindung			δ [ppm]				δ [ppm]			
Nr.	R ¹	R ²	Nr.	H-1	C-1	C-3	Z/E	H-1	C-1	C-3
1	MeOC ₆ H ₄ CH ₂	OMe	282	5.92	47.9	40.1	77/23	4.94	54.1	34.9
2	CH ₂ CH ₂ Ph	H	283	6.00	47.5	39.9	70/30	5.03	53.8	34.7
3	Et	H	284	5.98	47.6	40.0	70/30	5.00	53.9	34.8
4	<i>i</i> Pr	H	285	5.97	47.6	40.0	70/30	5.01	53.9	34.7
5	Ph	H	286	6.17	47.4	40.1	77/23	5.19	53.7	34.9
6	Bn	H	287	5.98	47.5	39.9	70/30	5.00	53.8	34.7

Die magnetische Anisotropie der Amidgruppe kann zudem zur Unterscheidung von axialem und äquatorialem Protonensignal der Methylengruppe in 3-Position herangezogen werden, da sich die Protonen in Bereichen mit unterschiedlichen Vorzeichen des Magnetfeldes befinden (Abb. 2).¹¹⁶

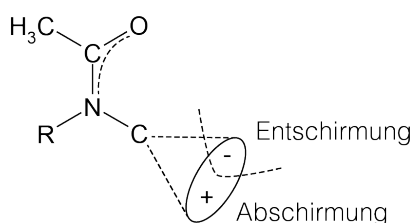


Abb. 2 Modell eines N,N-Dialkylamids¹¹⁶

So wurde in der Literatur für *N*-Acetylpiperidinderivate gezeigt, dass die magnetische Wirkung der Amidgruppe die Protonen von *N*-Alkylresten im Wesentlichen nur bei *cis*-ständiger Carbonylgruppe beeinflusst, wobei äquatoriale Protonen der α -Methylengruppe von *N*-Acetylpiperidinen sich im Entschirmungsbereich und axiale Protonen im Abschirmungsbereich befinden.¹¹⁶ Die relative Lage dieser Protonen im ^1H NMR Spektrum von **282–287** ist in Abb. 3 schematisch dargestellt. Die getroffene Zuordnung der Signale zu äquatorialen und axialen Protonen der α -Methylengruppe konnte im ^1H NMR-Spektrum durch Analyse der Kopplungskonstanten zu den benachbarten Methylenprotonen in 4-Position noch bestätigt werden. Dies schien bei diesen Verbindungen auch besonders wichtig, da nicht auszuschließen war, dass die chemische Verschiebung der beschriebenen Protonen durch den axialen Arylrest in 1-Position in nicht vorhersehbarer Weise beeinflusst wird.

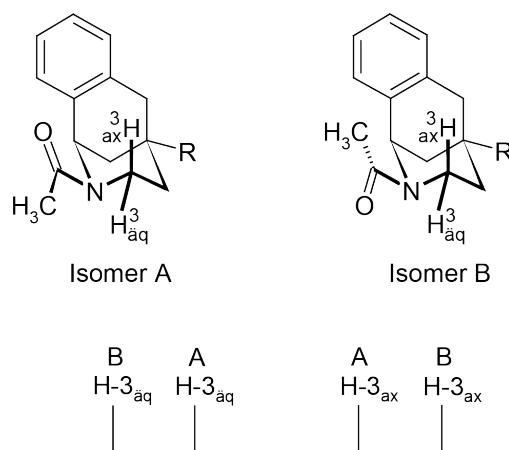


Abb. 3 Schematisches NMR-Spektrum der Protonen in 3-Position von **282–287**

4.5.4 Synthese entschützter 5-substituierter 7,8-Benzomorphane

4.5.4.1 Darstellung entschützter ungesättigter 7,8-Benzomorphane

Da bei der Umsetzung des *N*-Acetyl-4,4-bis(4-fluorbenzyl)-1,4-dihydropyridins (**270**) (Schema 63) und des *N*-Acetyl-4,4-dibenzyl-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäureethylesters (**276**) (Tab. 24, Eintrag 3) in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan unter Zusatz von 10 Äquivalenten Wasser in der Mikrowelle z. T. die Acetylgruppe abgespalten worden war, bestand die Überlegung, dies zur Synthese entschützter 7,8-Benzomorphanderivate zu nutzen. In weiteren Experimenten wurden deshalb die Cyclisierungen in der Mikrowelle am Beispiel des *N*-acetylierten 4,4-Dibenzyl-1,4-dihydropyridins **267** eingehend untersucht.

In einem ersten Experiment wurde **267** in 2.0 M HCl in 1,4-Dioxan zunächst ohne Zusatz von Wasser für 1 h auf 60 °C erhitzt. Unter diesen Bedingungen konnten im ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts geringere Mengen an Edukt **267** sowie das Cyclisierungsprodukt **268** und 4-Benzylpyridin (**154**) nachgewiesen werden. Das Protonenspektrum zeigte jedoch keine Signale, die darauf hätten schließen lassen, dass sich ebenfalls das gewünschte Imin **266** gebildet hatte (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{266}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 87/13$ und $\mathbf{268}/\mathbf{266}/\mathbf{154} = 81/0/19$, Tab. 27, Eintrag 1).

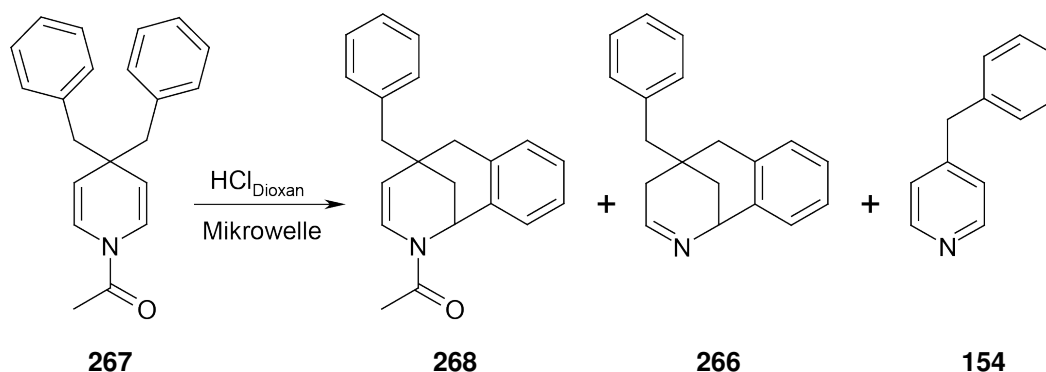
In weiteren Cyclisierungsversuchen mit **267** als Ausgangsverbindung wurde der Reaktionsverlauf mit und ohne Zusatz von Wasser vergleichend untersucht. Die Reaktionstemperatur wurde dabei auf 80 °C erhöht und die Reaktion in einem ersten Schritt bereits nach 20 min abgebrochen. Ohne Wasserzusatz konnte im ¹H NMR-Spektrum des Rohprodukts ein Umsatz von 45% beobachtet werden, wobei das Cyclisierungsprodukt **268** mit einem Anteil von 78%, Oxidationsprodukt **154** mit einem Anteil von 17% und das entschützte Cyclisierungsprodukt **266** mit einem Anteil von 5% enthalten waren (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{266}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 45/55$ und $\mathbf{268}/\mathbf{266}/\mathbf{154} = 78/5/17$, Tab. 27, Eintrag 2). Nach Wiederholung des Versuchs unter Zusatz von 10 Äquivalenten Wasser lag der Umsatz nach 20 min bereits bei 90% mit ähnlicher Produktver-

teilung. Die Bildung des entschützten Cyclisierungsprodukts **266** lag mit 10% etwas höher, die Bildung des acetylgeschützten Produkts **268** mit 65% etwas niedriger und die des Oxidationsprodukts **154** lag bei 25% (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{266}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 90/10$ und $\mathbf{268}/\mathbf{266}/\mathbf{154} = 65/10/25$, Tab. 27, Eintrag 3). Der Vergleich zeigte erneut, dass die Umsetzung durch den Zusatz von Wasser deutlich beschleunigt abläuft.

In einem nächsten Schritt wurde die Reaktionszeit auf 40 min erhöht. Ohne Zusatz von Wasser konnte im ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts nun ein Umsatz von 72% beobachtet werden, wobei das *N*-acetylierte 7,8-Benzomorphan **268** mit einem Anteil von 63% immer noch als Hauptprodukt gebildet wurde. Das entschützte Imin **266** war nur mit einem Anteil von 12% und 4-Benzylpyridin (**154**) mit einem Anteil von 24% enthalten (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{266}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 72/28$ und $\mathbf{268}/\mathbf{266}/\mathbf{154} = 63/12/24$, Tab. 27, Eintrag 4).

Die Reaktion wurde unter Zusatz von 10 Äquivalenten Wasser wiederholt. Wie erwartet, lag der Umsatz mit 96% deutlich höher als für die Umsetzung ohne Wasserzusatz. Zudem war der Anteil an entschütztem 7,8-Benzomorphan **266** auf 32% angestiegen und der Anteil an Enamid **268** auf 46% zurückgegangen, während sich der Anteil an Oxidationsprodukt **154** mit 21% nicht signifikant veränderte (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{266}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 96/4$ und $\mathbf{268}/\mathbf{266}/\mathbf{154} = 46/32/21$, Tab. 27, Eintrag 5). Ein Vergleich der Produktverhältnisse nach einer Reaktionszeit von 20 bzw. 40 Minuten unter Zusatz von 10 Äquivalenten Wasser (Tab. 27, Einträge 3 und 5) zeigt, dass bei einem vergleichbaren Anteil an Oxidationsprodukt **154**, die Menge an geschütztem Cyclisierungsprodukt **268** ab- und an entschütztem Cyclisierungsprodukt **266** zunahm. Aufgrund dieser Beobachtung wurde vermutet, dass das Imin **266** durch Abspaltung der Acetylgruppe aus **268** entsteht und somit die Entschützung zeitlich nach der Cyclisierung stattfindet.

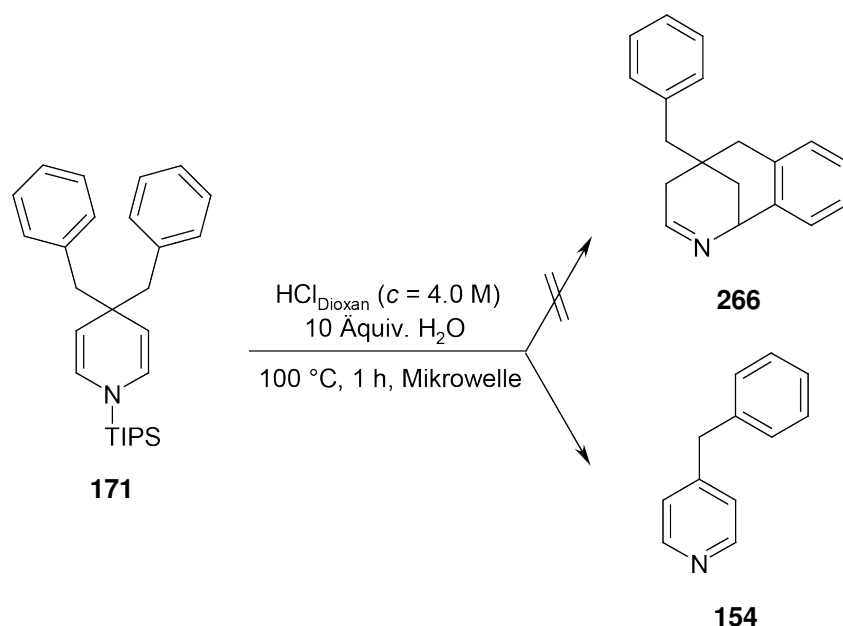
Tab. 27 Cyclisierung von 1,4-Dihydropyridin **267** unter Mikrowellen-Bedingungen



Nr.	$c(\text{HCl})$ [M]	H_2O [Äquiv.]	t [min]	T [°C]	Produktanteil	
					$\frac{268+266+154}{267}$ [%] ^{a)}	268/266/154 [%] ^{a)}
1	2.0	–	60	60	87/13	81/0/19
2	2.0	–	20	80	45/55	78/5/17
3	2.0	10	20	80	90/10	65/10/25
4	2.0	–	40	80	72/28	63/12/24
5	2.0	10	40	80	96/4	46/32/21
6	4.0	10	60	100	100/0	0/98/2

^{a)} ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts.

Um diese Annahme zu überprüfen, wonach **267**, aber nicht seine deacetylierte Form unter den gewählten Bedingungen cyclisiert, wurde 4,4-Dibenzyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**171**), das eine säurelabile *N*-Silylgruppe trägt, ebenfalls in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan, unter Zusatz von 10 Äquivalenten Wasser in der Mikrowelle für 1 h auf 100 °C erhitzt. Im ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts war bei vollständiger Umsetzung des Edukts **171** das Imin **266** nicht nachweisbar, sondern lediglich 4-Benzylpyridin (**154**) (Schema 69), was die oben formulierte Annahme bestätigte.



Schema 69 Versuch der Cyclisierung von **171** unter Mikrowellen-Bedingungen

Ziel war es nun Reaktionsbedingungen zu finden, die zum entschützten Cyclisierungsprodukt **266** führen, bei einem möglichst geringen Anteil an 4-Benzylpyridin (**154**). In den bisherigen Experimenten konnte beobachtet werden, dass der Zusatz von Wasser die Cyclisierung beschleunigt und zur Entschützung von **268** führt. Zudem hatten Versuche zur Optimierung der Cyclisierungsreaktion ohne Mikrowelle gezeigt, dass höhere Reaktionstemperaturen (Tab. 17, Einträge 2–5, S. 84) und höhere Säurekonzentrationen (Tab. 17, Einträge 6 und 7, S. 84 und Tab. 19, Einträge 8–11, S. 88) die Cyclisierungsreaktion begünstigen. In einem weiteren Mikrowellen-Experiment wurde die Reaktion daher bei 100 °C in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan unter Zusatz von 10 Äquivalenten Wasser durchgeführt. Die Reaktionszeit wurde dabei auf 1 h verlängert. Unter diesen Bedingungen konnte im ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts, nun bei vollständigem Umsatz, das entschützte 7,8-Benzomorphan **266** mit einem Anteil von 98% und 4-Benzylpyridin (**154**) nur noch in geringer Menge beobachtet werden. Die *N*-acetylgeschützte Verbindung **268** konnte dagegen nicht mehr nachgewiesen werden (Verhältnis $(\mathbf{268}+\mathbf{266}+\mathbf{154})/\mathbf{267} = 100/0$ und $\mathbf{268}/\mathbf{266}/\mathbf{154} = 0/98/2$, Tab. 27, Eintrag 6).

Das entstandene Imin **266** ließ sich über Säulenchromatographie (Al_2O_3) nicht isolieren. Die Signale im ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts stehen aber mit dem für **266** erwarteten Signalsatz in Einklang.

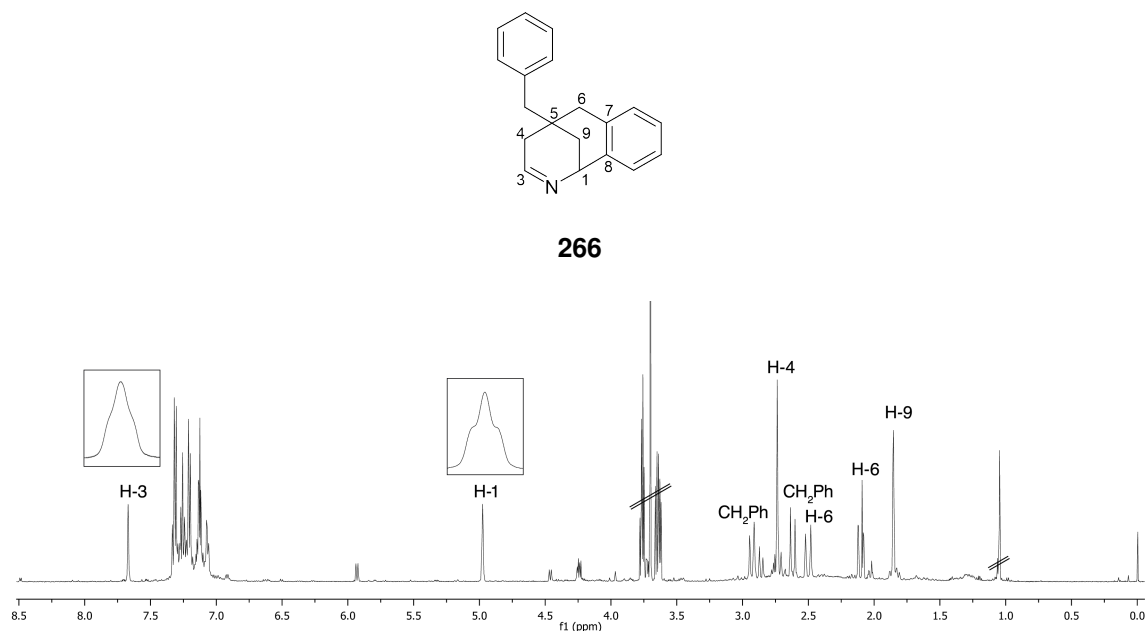
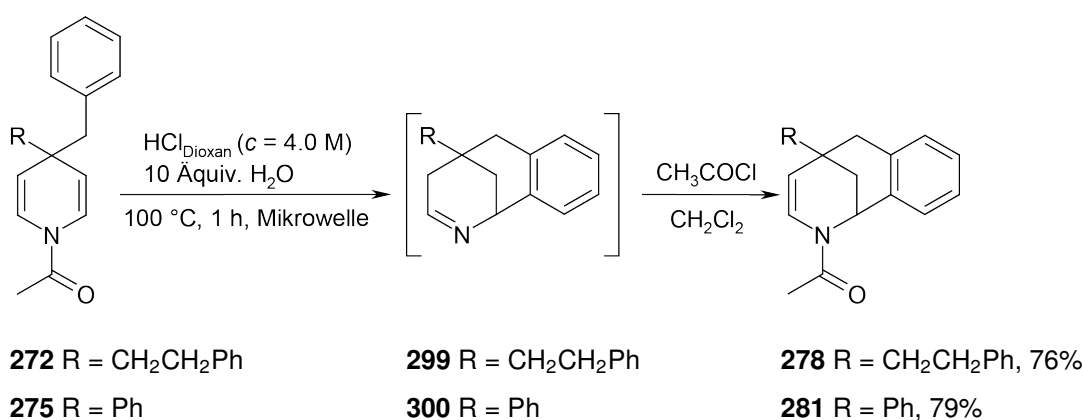


Abb. 4 ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts von **266**

In Abbildung 4 ist das ^1H NMR-Spektrum des Rohprodukts von Imin **266** wiedergegeben. Besonders charakteristisch sind dabei für das Imin **266** die Protonensignale in Nachbarschaft zum Stickstoff, zum einen das Brückenkopfatom H-1 bei einer chemischen Verschiebung von $\delta(\text{H-1}) = 4.98$ ppm und zum anderen das Iminproton bei $\delta(\text{H-3}) = 7.67$ ppm. Zusätzlich sind im Hochfeldbereich Signale vorhanden, die eine Dublettaufspaltung zeigen, wie sie für die diastereotopen Methylenprotonen von H-6 (bei $\delta = 2.11$ und 2.51 ppm) und CH_2Ph (bei $\delta = 2.62$ und 2.93 ppm) zu erwarten sind. Die angegebene Zuordnung im ^1H NMR-Spektrum wurde mit Hilfe des ^{13}C NMR-, ^{13}C DEPT-135-, HMQC- und des HMBC-Spektrums des Rohprodukts getroffen.

Die optimierten Reaktionsbedingungen (4.0 M HCl in 1,4-Dioxan, 10 Äquiv. H₂O, 1 h, 100 °C) wurden des Weiteren auf die *N*-acetylierten Dihydropyridine **272** und **275** angewendet und die Rohprodukte, zur weiteren Bestätigung der angenommenen Molekülstruktur von **299** und **300**, ohne weitere Reinigung in Dichlormethan mit Acetylchlorid zu den Enamiden **278** und **281** umgesetzt, die schon von früheren Cyclisierungsreaktionen bekannt waren (Tab. 21, S. 92). Nach einer Reaktionsdauer von 2 h konnten die gewünschten *N*-Acetyl-7,8-Benzomorphone **278** und **281** in Ausbeuten von 76% und 79% erhalten werden (Schema 70).

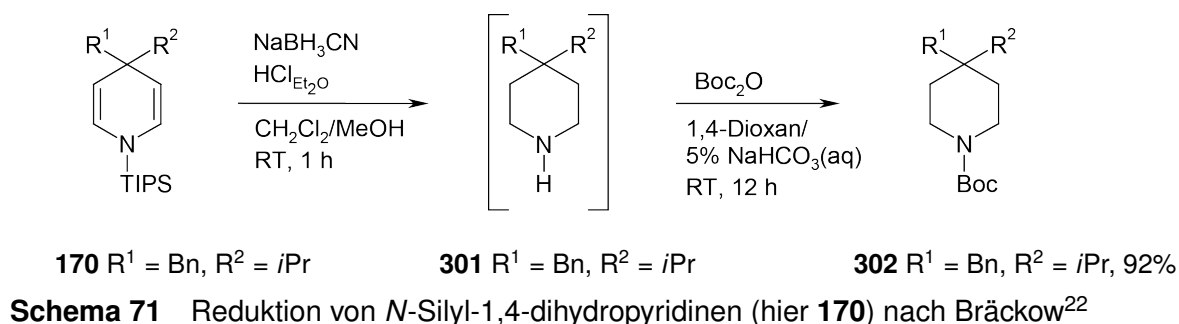


Schema 70 Cyclisierung von **272** und **275** in der Mikrowelle und anschließende Acetylierung zu **278** und **281**

4.5.4.2 Darstellung 5-substituierter 7,8-Benzomorphanhydrochloride

Für die Darstellung entschützter 7,8-Benzomorphone wurden die *N*-acetylgeschützten 1,4-Dihydropyridine **267**, **269**, **272–275** zuerst unter den optimierten Bedingungen (4.0 M HCl in 1,4-Dioxan, 10 Äquiv. H₂O, 1 h, 100 °C) zu den Iminen **266**, **299**, **300** und **303–305** umgesetzt (Tab. 28). Zur besseren Isolierung sollten diese erst reduziert und anschließend in die *N*-Boc-geschützten 7,8-Benzomorphone **306–311** überführt werden, die einen einfachen Zugang zu den entschützten 5-substituierten 7,8-Benzomorphanhydrochloriden **312–317** ermöglichen sollten.

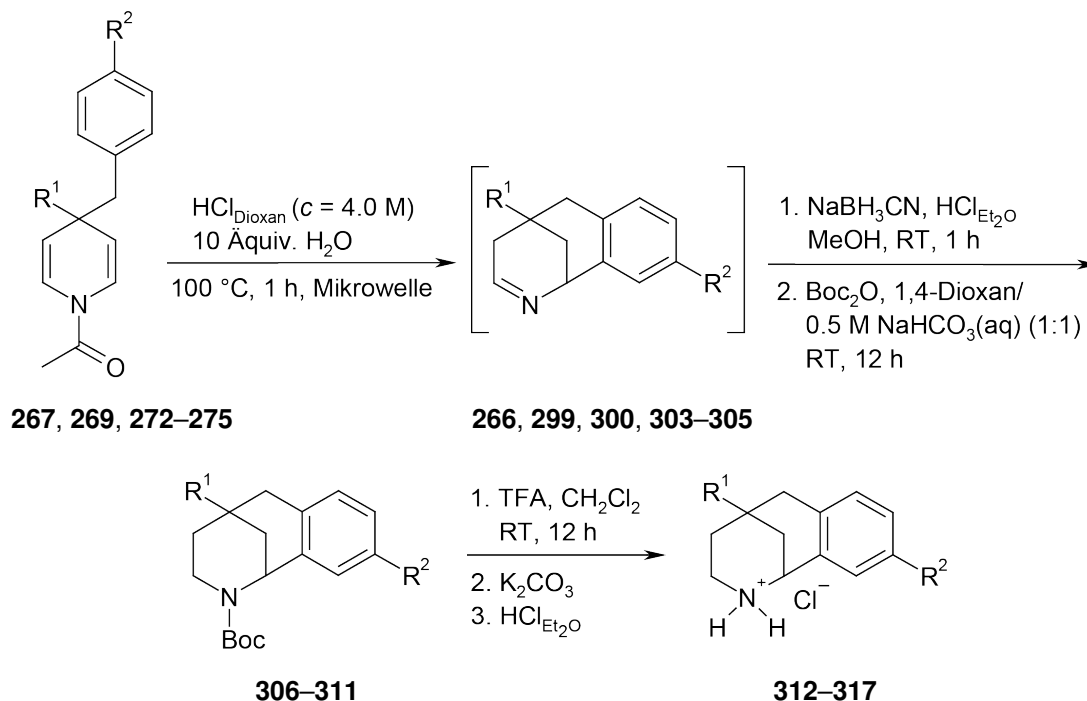
Die Reduktion der Imine **266**, **299**, **300** und **303–305** sollte analog zu einem Verfahren von Bräckow realisiert werden, mit dem dieser 4,4-disubstituierte *N*-silylgeschützte 1,4-Dihydropyridine in die entsprechenden *N*-Boc-geschützten Piperidin-derivate überführt hatte. Die Dihydropyridine, wie dies am Beispiel der Umwandlung von **170** in **302** gezeigt ist, wurden dabei in einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol erst mit NaCNBH₃ und dann mit einem Überschuss an HCl in Diethylether versetzt und bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt. Die reduzierten Piperidin-derivate (hier **301**) wurden anschließend, ohne weitere Aufreinigung, in die *N*-Boc-geschützten 4,4-disubstituierten Piperidine (hier **302**) überführt (Schema 71).²²



In gleicher Weise ließen sich auch die Imine **266**, **299**, **300**, **303**, **304** und **305** reduzieren. Diese wurden dazu in Form ihrer bei der Cyclisierung von **267**, **269** und **272–275** erhaltenen Rohprodukte umgesetzt. Für die Reduktion wurden die Rohprodukte in MeOH mit NaCNBH₃ und einem Überschuss etherischer HCl versetzt. Zur besseren Isolierung wurden die gebildeten Rohprodukte anschließend mit Boc₂O zu den *N*-Boc-geschützten 7,8-Benzomorphanen **306**, **307**, **308**, **309**, **310** und **311** umgesetzt. Diese konnten, bezogen auf die *N*-acetylgeschützten 1,4-Dihydropyridine **267**, **269** und **272–275**, in Gesamtausbeuten von 57–71% erhalten werden (Tab. 28).

Die *N*-Boc-geschützten 7,8-Benzomorphone **306–311** erlaubten nun eine einfache Darstellung der entschützten Hydrochloride **312–317**. Die Verbindungen **306–311** wurden hierzu in Dichlormethan mit TFA versetzt. Nach einer Reaktionsdauer von 12 h konnten nach alkalischer Aufarbeitung die gewünschten Hydrochloride **312–317** schließlich durch Zusatz von etherischer HCl in Ausbeuten von 91–97% erhalten werden (Tab. 28).

Tab. 28 Darstellung der *N*-Boc-geschützten 7,8-Benzomorphane **306–311**^{a)} und der 7,8-Benzomorphanhydrochloride **312–317**^{b)}

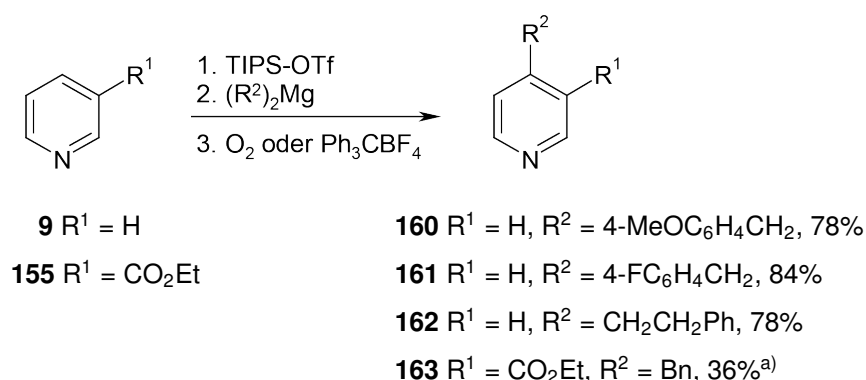


Edukt			Produkte				
Nr. R ¹	R ²	Nr.	Nr.	Nr.	Ausbeute [%]	Nr.	Ausbeute [%]
1 4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	OMe	269	303	306	71	312	91
2 CH ₂ CH ₂ Ph	H	272	299	307	61	313	95
3 Et	H	273	304	308	57	314	95
4 <i>i</i> Pr	H	274	305	309	64	315	92
5 Ph	H	275	300	310	57	316	93
6 Bn	H	267	266	311	60	317	97

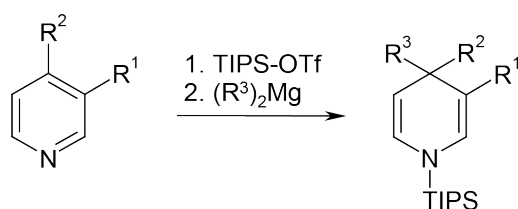
^{a)} Die Dihydropyridine wurden in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan unter Zusatz von 10 Äquiv. H₂O in der MW für 1 h auf 100 °C erhitzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurden die erhaltenen Imine in MeOH bei RT für 1 h mit 2.5 Äquiv. NaCNBH₃ und 5.0 Äquiv. HCl in Et₂O (*c* = 2.0 M) umgesetzt. Die entstandenen Piperidine wurden in einer Mischung aus 1,4-Dioxan/0.5 M NaHCO₃ (1/1) gelöst, mit Boc₂O versetzt und 12 h lang bei RT gerührt. ^{b)} Die *N*-Boc-geschützten Verbindungen wurden in CH₂Cl₂ mit TFA versetzt. Nach 12 h wurde alkalisch aufgearbeitet und nach Zusatz von etherischer HCl die gewünschten Hydrochloride erhalten.

5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ausgehend von *N*-silylgeschützten 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridinen, Methoden zur Darstellung neuer Stickstoffheterocyclen, die eine pharmakologisch relevante Grundstruktur enthalten, zu entwickeln. Die für die Synthesen als Edukte verwendeten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine **164–177** wurden nach der Methode von Bräckow²² dargestellt, indem 4-substituierte Pyridine zuerst mit TIPS-OTf zu *N*-silylgeschützten Pyridiniumionen aktiviert und anschließend mit Dialkylmagnesium-Reagenzien abgefangen wurden (Schema 73). Die beschriebene Methode zur Synthese 4,4-disubstituierter 1,4-Dihydropyridine konnte zudem erfolgreich für die Darstellung käuflich nicht verfügbarer 4-substituierter Pyridinderivate genutzt werden. Hierfür wurde Pyridin (**9**) bzw. Nicotinsäureethylester (**155**) mit TIPS-OTf aktiviert und mit Dialkylmagnesiumverbindungen abgefangen. Die dabei entstandenen 4-substituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine ließen sich unter dem Einfluss von Luftsauerstoff oder mit Hilfe von $\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$ zu den 4-substituierten Pyridinen **160–163** oxidieren (Schema 72).



Schema 72 Synthese der 4-substituierten Pyridine **160–163** als Vorstufen von 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridinen. ^{a)} Literaturbekannt²³

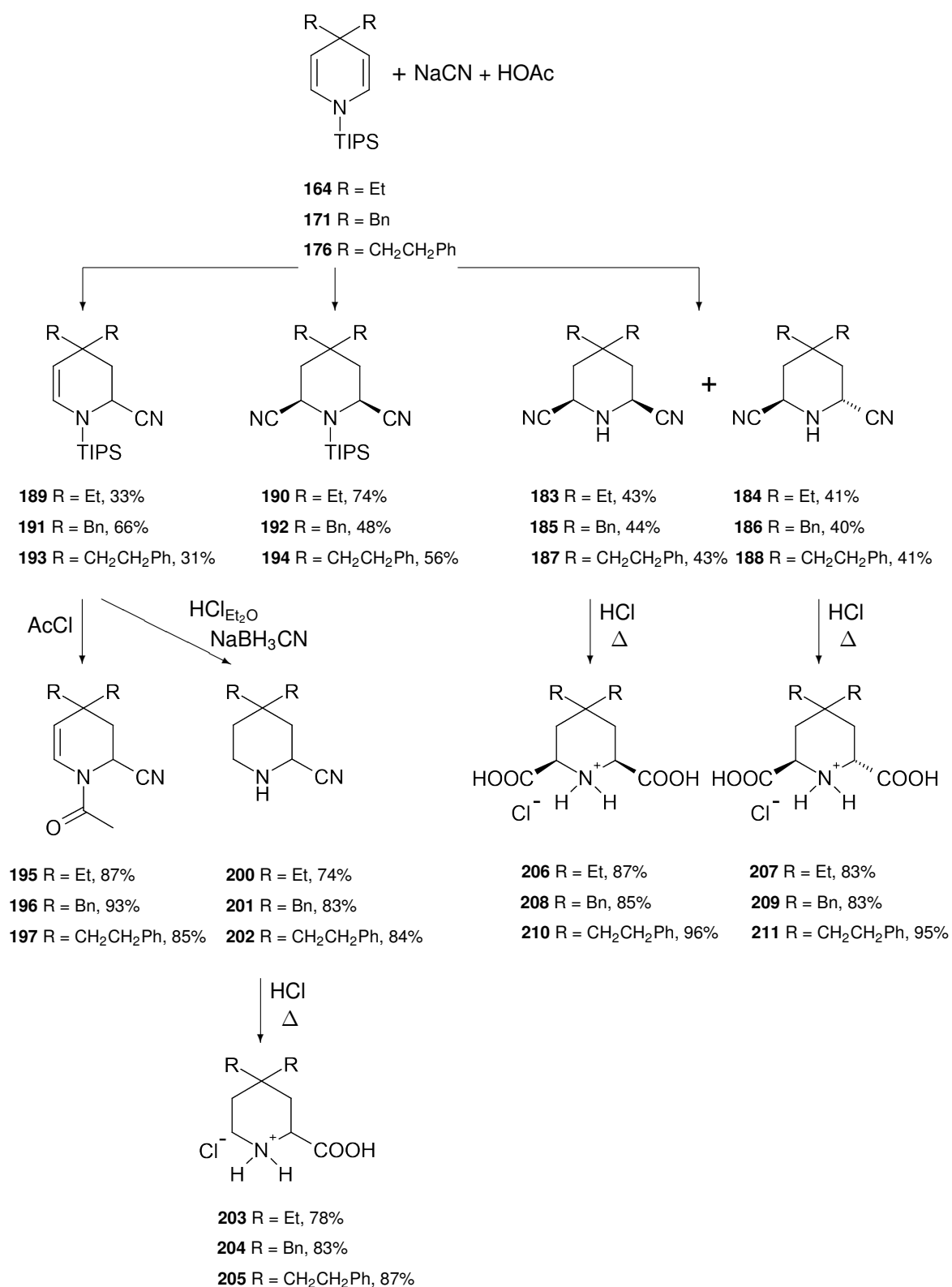
**152–154, 160–163****164–177****152** R¹ = H, R² = Et**153** R¹ = H, R² = Ph**154** R¹ = H, R² = Bn**160** R¹ = H, R² = 4-MeOC₆H₄CH₂**161** R¹ = H, R² = 4-FC₆H₄CH₂**162** R¹ = H, R² = CH₂CH₂Ph**163** R¹ = CO₂Et, R² = Bn**164** R¹ = H, R² = R³ = Et, 81%**165** R¹ = H, R² = Et, R³ = Allyl, 25%**166** R¹ = H, R² = Ph, R³ = Allyl, 23%^{a)}**167** R¹ = H, R² = Ph, R³ = Bn, 85%^{a)}**168** R¹ = H, R² = Bn, R³ = Et, 70%^{a)}**169** R¹ = H, R² = Bn, R³ = Allyl, 19%^{a)}**170** R¹ = H, R² = Bn, R³ = *i*Pr, 79%^{a)}**171** R¹ = H, R² = R³ = Bn, 87%^{a)}**172** R¹ = H, R² = R³ = 4-MeOC₆H₄CH₂, 56%**173** R¹ = H, R² = R³ = 4-FC₆H₄CH₂, 61%**174** R¹ = H, R² = CH₂CH₂Ph, R³ = Allyl, 19%**175** R¹ = H, R² = CH₂CH₂Ph, R³ = Bn, 75%**176** R¹ = H, R² = R³ = CH₂CH₂Ph, 62%**177** R¹ = CO₂Et, R² = R³ = Bn, 52%

Schema 73 Darstellung der 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridine **164–177** als Edukte für die Synthese neuer Stickstoffheterocyclen. ^{a)} Literaturbekannt²²

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridine **164–177** zur Darstellung von cyclischen α -Aminonitrildderivaten und den korrespondierenden α -Aminocarbonsäurederivaten, von Indolizidinderivaten, von 2-Azabicyclo[2.2.2]octanderivaten sowie von 7,8-Benzomorphanderivaten eingesetzt.

A) Cyclische α -Aminonitrile und α -Aminocarbonsäuren

Für die Darstellung von α -Aminonitrildervaten als Vorstufen der entsprechenden Carbonsäurederivate, wurde das Additionsverhalten von Cyanidionen an den Dihydropyridinring in Gegenwart von Essigsäure in einem abgeschlossenen System untersucht. Die entschützten *cis*- bzw. *trans*-konfigurierten 4,4-disubstituierten Piperidin-2,6-dicarbonitrile **183**, **185** und **187** bzw. **184**, **186** und **188** wurden bei Verwendung eines mehrfachen Überschusses an Säure im Verhältnis zu Natriumcyanid erhalten (Ausbeuten 84%). Die Diastereomere entstanden unter thermodynamischer Kontrolle im Verhältnis *cis/trans* \approx 52/48 und wurden säulenchromatographisch getrennt. Bei der Reaktion der 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridine **164**, **171** und **176** mit Säure und Natriumcyanid in äquivalenter Menge wurden Gemische der *N*-silylierten Mono- und Dinitrile erhalten. Das Verhältnis von Mononitril- zu Dinitril-



Schema 74 Synthese der 4,4-disubstituierten Piperidin-2-carbonitrile und Piperidin-2,6-dicarbonitrile **183–197**, **200–202** und Hydrolyse zu den α -Aminocarbonsäuren **203–211**

verbindung zeigte eine deutliche Abhängigkeit von der jeweiligen Ausgangsverbindung und den verwendeten Reaktionsbedingungen. Die 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitrile **189**, **191** und **193** wurden dabei in Ausbeuten von 31–66% und die *cis*-Piperidin-2,6-dicarbonitrile **190**, **192** und **194** in Ausbeuten von 48–74% erhalten (Schema 74).

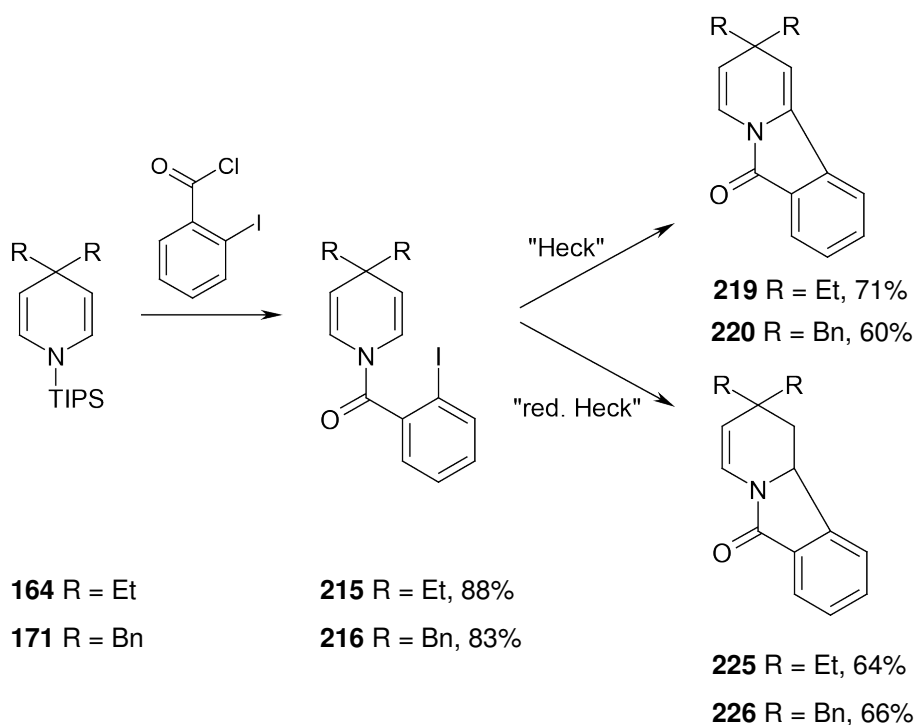
Zudem ist es möglich die Silylschutzgruppe der 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitrile durch einen Acetylrest zu ersetzen, wie anhand der Überführung der Verbindungen **189**, **191** und **193** in die *N*-Acetylderivate **195–197** durch Reaktion mit Acetylchlorid gezeigt wurde (Ausbeuten 85–93%, Schema 74).

Im Weiteren wurden die dargestellten α -Aminonitrile in die korrespondierenden α -Aminocarbonsäuren überführt. Die *N*-silylgeschützten 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitrile **189**, **191** und **193** wurden zu diesem Zweck zuerst entschützt und zu den Piperidin-2-carbonitrilen **200–202** reduziert (Ausbeuten 74–84%), bevor sie in einem 1:1-Gemisch aus konzentrierter, wässriger HCl und 1,4-Dioxan zu den korrespondierenden 4,4-disubstituierten Piperidin-2-carbonsäuren **203–205** hydrolysiert wurden (Ausbeuten 78–87%). In gleicher Weise konnten auch die *cis*- und *trans*-konfigurierten 4,4-disubstituierten Piperidin-2,6-dicarbonsäuren **206–211** durch Hydrolyse der korrespondierenden *cis*- und *trans*-konfigurierten Piperidin-2,6-dicarbonitrile **183–188** erhalten werden. Die Verbindungen fielen dabei diastereomerenrein und in Ausbeuten von 83–96% an (Schema 74).

B) 2,2-Disubstituierte Pyrido[2,1-*a*]isoindolone

Für die Darstellung von 2,2-disubstituierten Pyrido[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-onen wurden die 4,4-disubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine **164** und **171** zuerst mit 2-Iodobenzoylchlorid in die entsprechenden *N*-acylgeschützten Dihydropyridine **215** und **216** überführt (Ausbeute 88 und 83%). In den sich anschließenden intramolekularen Heck-Reaktionen (unter Jeffery-Bedingungen) gelang die Synthese der gewünschten Cyclisierungsprodukte **219** und **220** in Ausbeuten von 71% und 60%,

trotz der für die im Katalysezyklus erforderlichen HPdI-Eliminierung ungünstigen *trans*-Geometrie, was nach Literaturangaben⁶³ durch die Anwesenheit der Amidfunktion ermöglicht wird. Die Edukte **215** und **216** wurden zudem unter reduktiven Heck-Bedingungen, d.h. unter Zusatz von Ameisensäure, umgesetzt. Auf diese Weise gelang die Darstellung der reduzierten Dihydropyrido[2,1-*a*]isoindolone **225** und **226** in Ausbeuten von 64% und 66% (Schema 75).

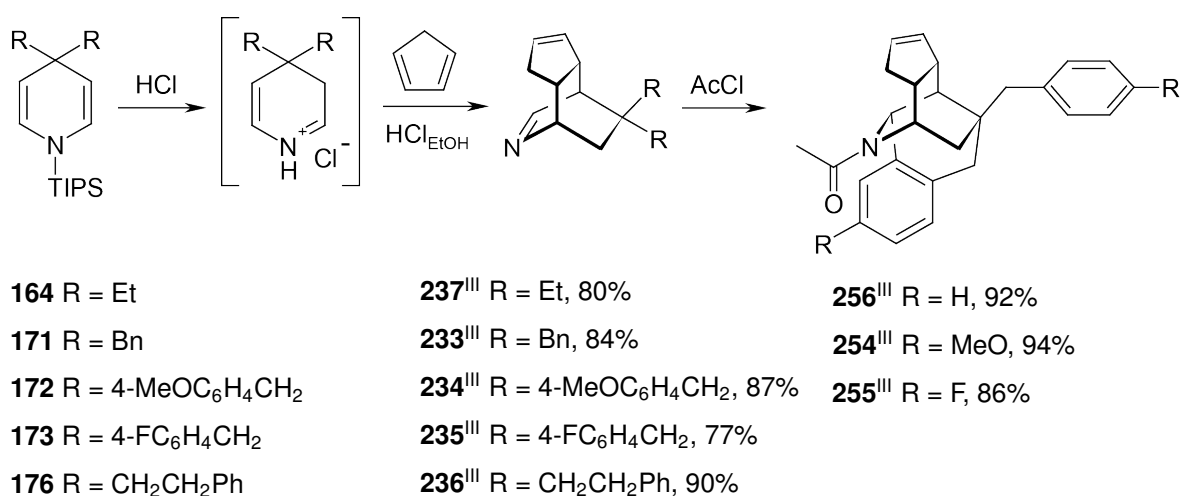


Schema 75 Synthese der 2,2-disubstituierten Pyrido- und 1,10b-Dihydropyrido[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-one **219**, **220** und **225**, **226**

C) 5,5-Disubstituierte 2-Azabicyclo[2.2.2]octane

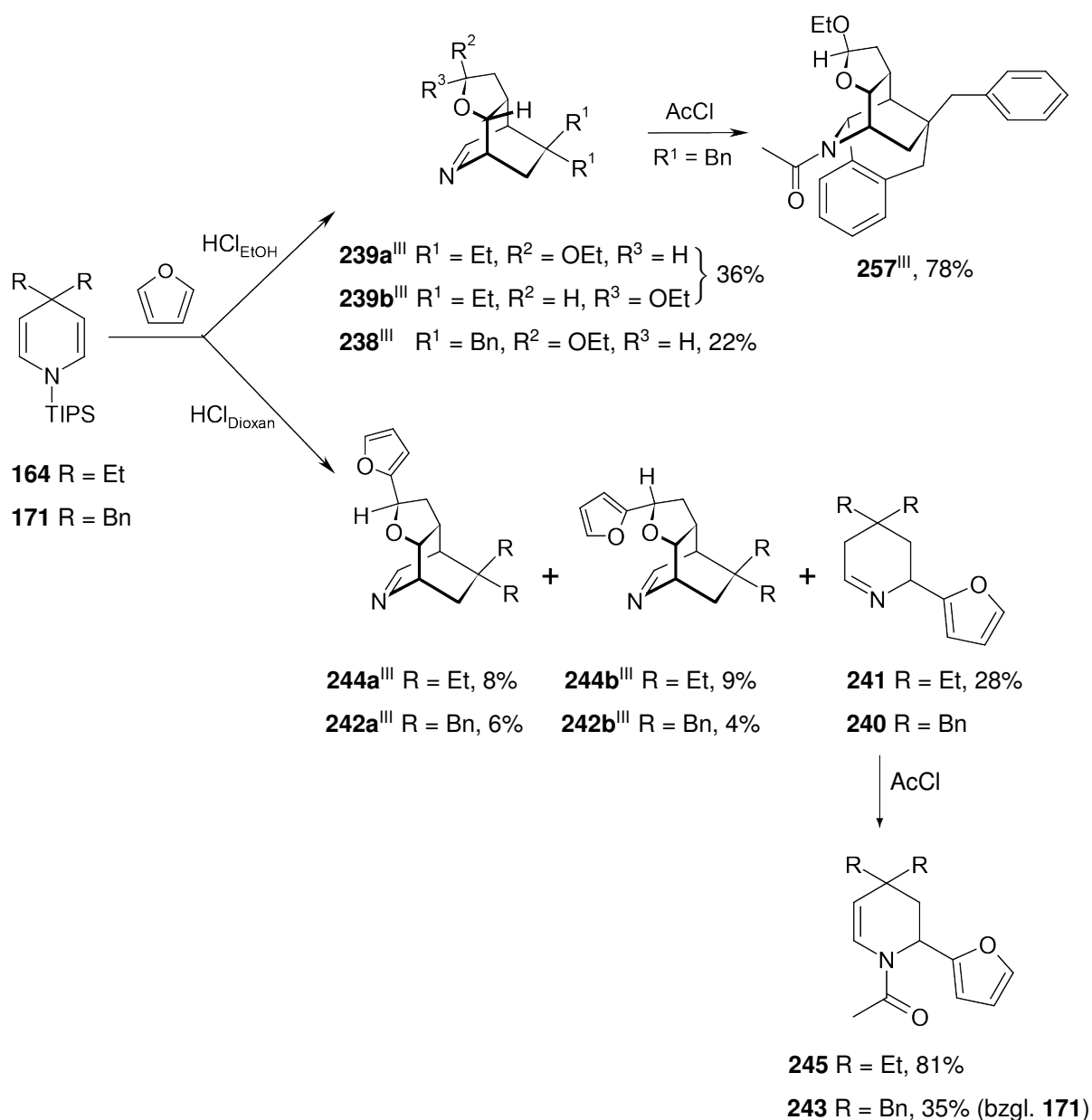
Im Weiteren wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Möglichkeit zur Darstellung von 2-Azabicyclo[2.2.2]octanstrukturen, ausgehend von *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen, entwickelt. Dies gelang über Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf. Die 1,4-Dihydropyridine wurden dazu mit Säure aktiviert und mit Cyclopentadien und Furan als Dienophile umgesetzt. Für 4-allylsubstituierte Dihydropyridine gelang es durch Säurekatalyse eine intramolekulare [4+2]-Cycloaddition herbeizuführen.

Die einzelnen Cyclisierungsreaktionen der 1,4-Dihydropyridine **164**, **171–173** und **176** mit Cyclopentadien in ethanolischer HCl lieferten die Produkte **233–237** in Ausbeuten von 77–90%. Bei Anwesenheit eines geeigneten Substituenten in 4-Position, eines Benzylrests oder eines Derivats davon, gelang es, die 2-Azabicyclo[2.2.2]octane **233–235** mit Acetylchlorid noch weiter in die verbrückten Verbindungen **254–256** zu überführen, die neben der 2-Azabicyclo[2.2.2]octan- auch eine 7,8-Benzomorphanteilstruktur aufweisen. Die Ausbeuten betrugen 86–94%. Für **256** ließ sich die Molekülstruktur mit einer Röntgenkristallstrukturanalyse belegen (Schema 76).



Schema 76 Intermolekulare [4+2]-Cycloaddition nach Aktivierung der Dihydropyridine **164**, **171–173** und **176** mit Cyclopentadien und nachfolgende intramolekulare S_EAr-Reaktion von **233–235**

Ferner wurde die säurekatalysierte Reaktion der 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridine mit Furan untersucht. Bei Umsetzung der 1,4-Dihydropyridine **164** und **171** in ethanolischer HCl wurden die 2-Azabicyclo[2.2.2]octane **238** und **239** isoliert, die anstelle der erwarteten Doppelbindung im Sauerstoffheterocyclus nach Addition von Ethanol eine Acetalpartialstruktur aufwiesen. Das Cycloadditionsprodukt **239** lag als Diastereomerengemisch (Verhältnis **239a/239b** \approx 84/16) vor und konnte mit einer Ausbeute von 36% isoliert werden. Verbindung **238** wurde in Höhe von 22% erhalten und seine Molekülstruktur konnte über Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt werden. Die Verbindung **238** wurde zudem durch Zusatz von Acetylchlorid in den Polycyclus **257** überführt (Ausbeute 78%, Schema 77).

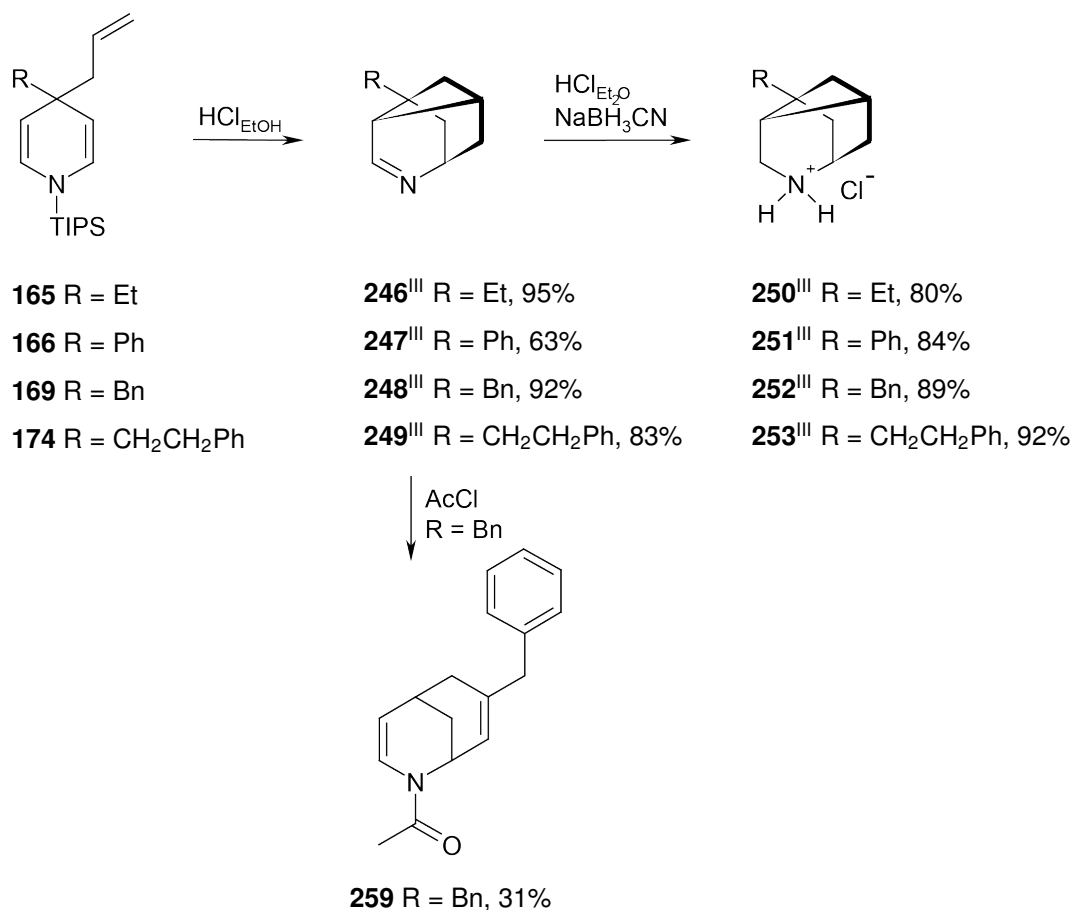


Schema 77 Intermolekulare [4+2]-Cycloaddition der Dihydropyridine **164** und **171** mit Furan und nachfolgende Acetylierung der Verbindungen **238**, **240** und **241**

Um die Addition des Lösungsmittels an die Doppelbindung im Sauerstoffheterocyclus zu vermeiden, wurde die säurekatalysierte Reaktion der 1,4-Dihydropyridine **164** und **171** mit Furan in 1,4-Dioxan als inertem Solvens untersucht. Dabei lieferte die Umsetzung von **164** mit Furan in 1,4-Dioxan anstelle des gewünschten Produkts die Diastereomere **244a** und **244b** in geringen Mengen und das 2-furanylsub-

stituierte Tetrahydropyridin **241** in Höhe von 28%. Letzteres wurde mit Acetylchlorid in **245** überführt (Ausbeute 81%). Nach Reaktion von **171** mit Furan konnten die Diastereomere **242a** und **242b** in geringen Mengen erhalten werden, während sich das 4-benzylsubstituierte Tetrahydropyridin **240** säulenchromatographisch nicht isolieren ließ. **240** wurde daher ohne Isolierung durch Zusatz von Acetylchlorid in das *N*-acetylgeschützte Enamid **243** überführt (Gesamtausbeute 35%, bezogen auf **171**) (Schema 77).

Die 4-allylsubstituierten 1,4-Dihydropyridine **165**, **166**, **169** und **174** wurden für intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt. Durch Behandeln mit ethanolischer HCl ließen sich diese Verbindungen zu den verbrückten Polycyclen **246–249** um-



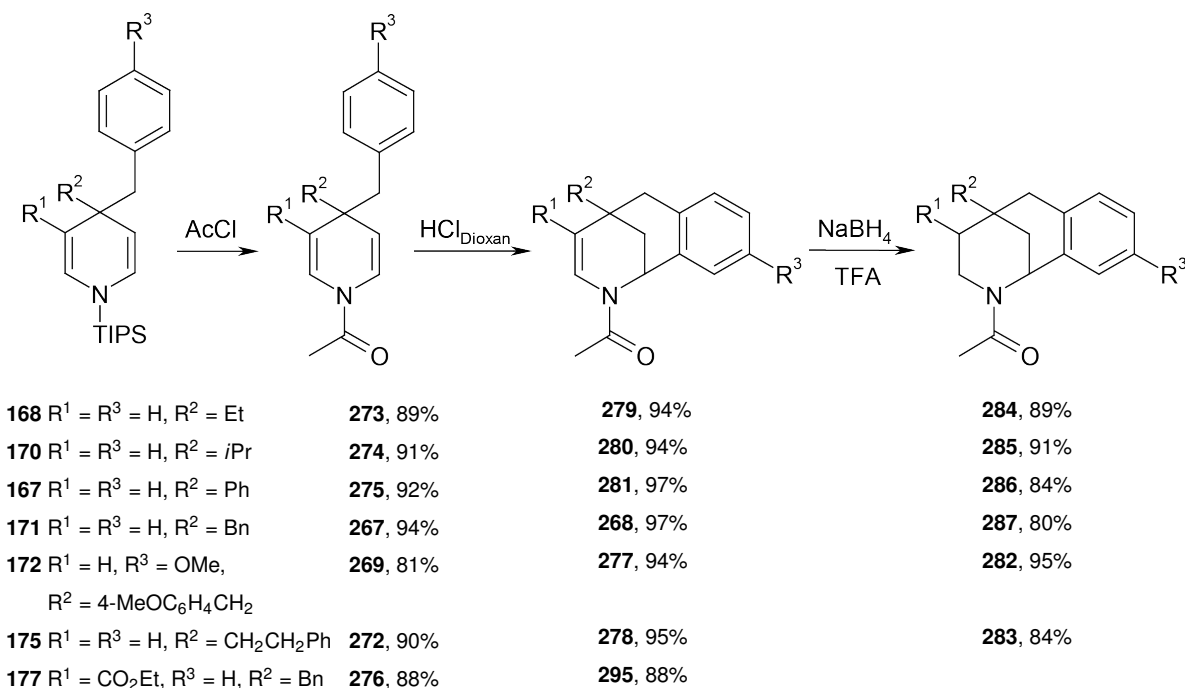
Schema 78 Intramolekulare [4+2]-Cyclisierung der 4-allylsubstituierten Dihydropyridine **165**, **166**, **169** und **174** und Reduktion der erhaltenen Imine **246–249** zu **250–253** sowie Acetylierung von **248**

setzen (Ausbeuten 63–95%, Schema 78). Die Molekülstruktur von Verbindung **248** wurde über Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt. Die Imine **246–249** wurden anschließend mit Natriumcyanoborhydrid zu den Hydrochloriden **250–253** reduziert und in chemischen Ausbeuten von 80–92% erhalten (Schema 78).

Das 4-benzylsubstituierte Imin **248** wurde weiters mit Acetylchlorid umgesetzt. Im Gegensatz zu den Umsetzungen der Imine **233–235** und **238** mit Acetylchlorid konnte keine intramolekulare elektrophile Substitution beobachtet werden, sondern eine Umlagerungsreaktion zu Verbindung **259** (Ausbeute 31%, Schema 78).

D) 5-Substituierte 7,8-Benzomorphone

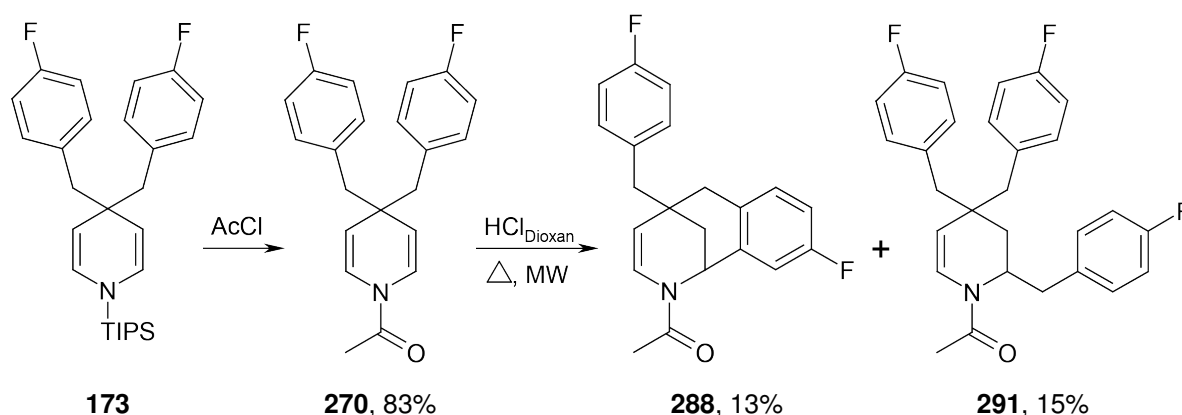
Die Synthese 5-substituierter 7,8-Benzomorphone gelang in 4.0 M HCl in 1,4-Dioxan ausgehend von den *N*-acetylierten 1,4-Dihydropyridinen **267**, **269** und **272–276**, die durch Umsetzung der *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine **167**, **168**, **170–172**, **175** und **177**



Schema 79 Darstellung *N*-acetylgeschützter 5-substituierter 7,8-Benzomorphone

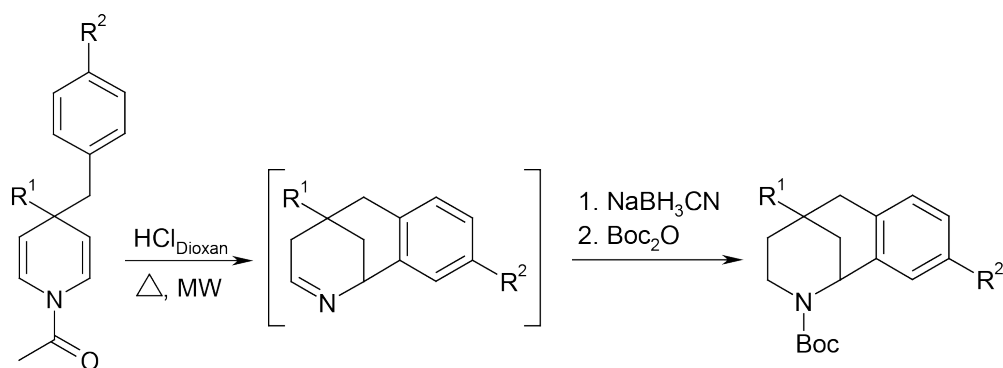
mit Acetylchlorid erhalten wurden (Ausbeuten 81–94%). Die säurekatalysierten intramolekularen Cyclisierungsreaktionen der *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine lieferten die 5-substituierten 7,8-Benzomorphone **268**, **277–281** und **295** dabei in Ausbeuten von 88–97%. Die Enamide **268** und **277–281** konnten anschließend mit NaBH₄ in TFA zu den Verbindungen **282–287** reduziert und in Ausbeuten von 80–95% erhalten werden (Schema 79).

Mit dem aus **173** dargestellten 4,4-Bis(4-fluorbenzyl)-1,4-dihydropyridin **270** (Ausbeute 83%) gelang die Cyclisierung zum entsprechenden 7,8-Benzomorphan **288** nur in geringer Ausbeute bei höheren Temperaturen unter Mikrowellenbedingungen. Neben dem 7,8-Benzomorphan **288** (Ausbeute 13%) entstand dabei auch das Nebenprodukt **291** (Ausbeute 15%) (Schema 80).



Schema 80 Darstellung des 4,4-Bis(4-fluorbenzyl)-1,4-dihydropyridins **270** und dessen Umsetzung in HCl in 1,4-Dioxan

Die Darstellung entschützter 5-substituierter 7,8-Benzomorphone gelang bei höheren Temperaturen unter Zusatz von Wasser in der Mikrowelle. Die dabei aus **267**, **269** und **272–275** entstandenen Imine wurden ohne vorherige Isolierung reduziert und anschließend in die *N*-Boc-geschützten 7,8-Benzomorphone **306–311** überführt (Gesamtausbeuten 57–71%). Die *N*-Boc-geschützten 7,8-Benzomorphone konnten durch Behandeln mit TFA entschützt werden. Nach alkalischer Aufarbeitung wurden die 7,8-Benzomorphanhydrochloride **312–317** schließlich durch Zusatz von etherischer HCl in Ausbeuten von 91–97% erhalten (Schema 81).



273 $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{H}$

274 $R^1 = i\text{Pr}$, $R^2 = \text{H}$

275 $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$

267 $R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{H}$

269 $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $R^2 = \text{OMe}$

272 $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$

308, 57%

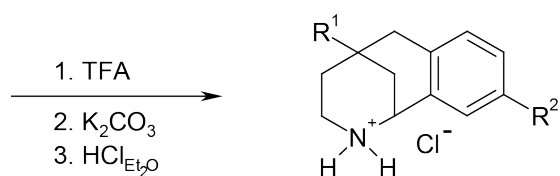
309, 64%

310, 57%

311, 60%

306, 71%

307, 61%



314 $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{H}$, 95%

315 $R^1 = i\text{Pr}$, $R^2 = \text{H}$, 92%

316 $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, 93%

317 $R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{H}$, 97%

312 $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $R^2 = \text{OMe}$, 91%

313 $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, 95%

Schema 81 Darstellung entschützter 5-substituierter 7,8-Benzomorphanhydrochloride

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

Reaktionsbedingungen: Die Reaktionen wurden, soweit nicht anders angegeben, in ausgeheizten Glasgeräten unter Schutzgas-Atmosphäre (Ar) durchgeführt. Die Zugabe der flüssigen Reagenzien erfolgte mit Hilfe von Gas-tight Microliterspritzen (Hamilton; 10, 25, 50, 100, 250, 500 und 1000 μL).

Lösungsmittel und Reagenzien: Für die Reaktionen wurden, soweit nicht anders angegeben, getrocknete und unter N_2 destillierte Lösungsmittel verwendet. 1,4-Dioxan, Et_2O , THF und Toluol wurden über Na mit Benzophenon als Indikator absolutiert. CH_2Cl_2 , DME und MeCN wurden über CaH_2 absolutiert. MeOH und EtOH wurden über Mg getrocknet. Alle Lösungsmittel für die Säulenchromatographie wurden destilliert. Für die HPLC wurden die Lösungsmittel zusätzlich entgast. Die eingesetzten Reagenzien waren analysenrein bzw. von handelsüblicher Qualität [Fa. Merck (VWR), Aldrich, Fluka und Acros]. Furan enthielt als Stabilisator 0.025% 2,6-Di-*tert*-butyl-p-cresol.

Schmelzpunkte: Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi, Nr. 510). Die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.

NMR-Spektren: Die Messungen wurden an einem Jeol JNMR-GX400 (400 MHz) Gerät oder an einem Jeol JNMR-GX500 (500 MHz) Gerät durchgeführt. Die Spektren wurden bei den angegebenen Temperaturen mit Trimethylsilan als innerem Stan-

dard aufgenommen. Die NMR-Spektren wurden mit der MestReNove Software (Version 5.1.1-3092, Fa. MestReC) oder der NMR-Software Nuts (2D Professional Version - 20020107, Fa. Acorn NMR, 2002) ausgewertet. Die Kopplungskonstanten wurden mit einer Genauigkeit von 0.3 Hz angegeben.

IR-Spektren: Perkin Elmer FT-Infrared Spectrometer Paragon 1000. Aufnahme und Bearbeitung erfolgte über Software Spectrum™ (Perkin Elmer). Die IR-Spektren von Feststoffen wurden als KBr-Presslinge, die von Ölen als Film zwischen NaCl-Platten aufgenommen.

Massenspektren: Hewlett Packard 5989 A Mass Spectrometer mit 59980 B Particle Beam LC/MS Interface.

Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS): Mstation 700 (Jeol).

Elementaranalysen: CHN-Elementaranalysator Rapid (Heraeus) und Vario EL (Elementar).

Röntgenstrukturanalyse: Diffraktometer KappaCCD (Fa. Bruker Nonius), Monochromator: Röntgenoptik, Strahlung: Mo-K(= 0.71073 Å).

Dünnschichtchromatographie (DC): DC-Fertigplatten der Fa. Merck: Kieselgel 60 F254, RP 18 F254 oder Aluminiumoxid 60 F254 neutral. Der Nachweis der Substanzen auf DC erfolgte mittels UV-Löschung, Dragendorff-Tauchreagenz [0.85 g WiNO_3 (basisch), gelöst in 40 mL H_2O und 10 mL Eisessig und 8 g KI, gelöst in 20 mL H_2O] und Cer-(IV)-Ammoniummolybdat-Tauchreagenz [5% $(\text{NH}_4)_x\text{MO}_7\text{O}_{24}$ und 0.2% $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, gelöst in 5% wässriger H_2SO_4] und anschließend Erhitzen.

Säulenchromatographie (SC): Flash-Chromatographie, Füllmaterial: Merck Kieselgel 60 (Korngröße 0.040–0.063 mm) oder Fluka Aluminiumoxid neutral Typ 507 (Brockmann Aktivitätsstufe III, Korngröße 0.05–0.15 mm). Die angegebenen Mischungsverhältnisse beziehen sich auf Volumenanteile.

Analytische HPLC: Chromatographie Pumpen: L-6200-Intelligent-Pump und L-6000 (Merck-Hitachi). UV-Vis-Detektoren: L-7400 (Merck-Hitachi). Software: D-7000 HPLC-System-Manager. Säulen: Kartuschensystem LiChroCart® (Merck); Lichrosorb® RP 18 (5 µm, 250 x 4 mm mit Vorsäule 4 x 4 mm).

Präparative HPLC: Chromatographie Pumpen: L-6000 und L-7150 (Merck-Hitachi). UV-Vis-Detektor: L-4000 (Merck-Hitachi). Integrator: D-2000 (Merck-Hitachi). Säule: Lichrosorb® RP 18 (5 µm, 25 x 250 mm).

Mikrowellenapparatur: Biotage Initiator

Gefriertrocknung: Gefriertrocknungsanlage ALPHA 2-4 (Christ).

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese 4-substituierter Pyridinderivate (AAV 1)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde Pyridin oder Nicotinsäureethylester in CH_2Cl_2 vorgelegt. Nach Zugabe von 1.1 Äquiv. TIPS-OTf wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und die entsprechende Dialkylmagnesiumverbindung langsam zugetropft. Anschließend ließ man auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmen. Nach 12 h wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, $c = 1.0\text{ M}$) die Reaktion abgebrochen. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Oxidation durch Luftsauerstoff (24 h) wurde das Rohprodukt zur Reinigung in CH_2Cl_2 gelöst und fünfmal mit 2 M HCl-Lösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden zweimal mit Et_2O gewaschen. Die wässrige Phase wurde dann durch Zugabe von K_2CO_3 alkalisiert (pH = 9) und anschließend viermal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die weitere Reinigung erfolgte über SC an Kieselgel.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese 4,4-disubstituierter *N*-Triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridine²² (AAV 2)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde das 4-substituierte Pyridinderivat in CH_2Cl_2 vorgelegt. Nach Zugabe von 1.1 Äquiv. TIPS-OTf wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit der Dialkylmagnesiumverbindung versetzt. Nach 2 h ließ man auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmen, bevor Phosphatpuffer (pH 7, $c = 1.0\text{ M}$) zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC an Aluminiumoxid gereinigt. Um eine Zersetzung zu vermeiden, wurden die erhaltenen Produkte unter einer Argon-Schutzgasatmosphäre bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ aufbewahrt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese 4,4-disubstituierter 1,2,3,4-Tetrahydropyridin-2-carbonitrile und Piperidin-2,6-dicarbonitrile (AAV 3)

Das entsprechende 1,4-Dihydropyridin wurde in MeOH vorgelegt und mit den angegebenen Mengen an HOAc und NaCN in einem geschlossenen System unter Mikrowellen-Bedingungen erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, $c = 1.0\text{ M}$) beendet. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC an Aluminiumoxid gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese 4,4-disubstituierter Piperidin-2-carbonitrile (AAV 4)

Das entsprechende 4,4-disubstituierte *N*-Silyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carbonitril wurde bei Raumtemperatur in CH_2Cl_2 gelöst und mit NaBH_3CN (2.5 Äquiv.) in MeOH versetzt. Nach Zugabe von 2.0 M HCl in Et_2O (5 Äquiv.) wurde für 1 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Et_2O gewaschen. Das Rohprodukt wurde erneut in CH_2Cl_2 gelöst und es wurde Phosphatpuffer (pH 7, $c = 1.0\text{ M}$) zugesetzt. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC an Aluminiumoxid gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die *N*-Acylierung (AAV 5)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurde das entsprechende, in CH_2Cl_2 gelöste 4,4-disubstituierte *N*-Triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin vorgelegt. Nach Zugabe des Säurechlorids wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Phosphatpuffer (pH 7, $c = 1.0\text{ M}$) zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC an Aluminiumoxid gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese 4,4-disubstituierter Piperidin-2-carbonsäuren und Piperidin-2,6-dicarbonsäuren (AAV 6)

Das entsprechende 4,4-disubstituierte Piperidin-2-carbonitril oder Piperidin-2,6-dicarbonitril wurde in einem Gemisch aus konz. wässriger HCl und 1,4-Dioxan (1:1) gelöst und für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum stark eingeengt und schließlich durch Gefriertrocknung vollständig entfernt. Der Rückstand wurde zuerst mit Et₂O und anschließend vorsichtig mit kaltem Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese 2,2-disubstituierter Pyrido- und 1,10b-Dihydropyrido[2,1-a]isoindol-6(2H)-one über Heck-Reaktion (AAV 7)

Das entsprechende 1,4-Dihydropyridin wurde im angegebenen Lösungsmittel vorgelegt. Nach Zugabe von Et₄NCl, KOAc, Pd(OAc)₂ und, im Falle von reduktiven Heck-Reaktionen, HCOOH wurde für 2 h in der Mikrowelle erhitzt. Die Lösung wurde filtriert und Phosphatpuffer (pH 7, *c* = 1.0 M) zugesetzt. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend viermal mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC an Aluminiumoxid gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese 10,10-disubstituierter 8-Azatri-cyclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-3,8-diene (AAV 8)

Das entsprechende 1,4-Dihydropyridin wurde in einer HCl-Lösung (1.25 M in EtOH) vorgelegt. Nach Zugabe des entsprechenden Dienophils wurde die Lösung für 2 h auf 70 °C erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, *c* = 1.0 M) beendet. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC an Aluminiumoxid gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese 1-substituierter 4-Azatricyclo-non-3-ene (AAV 9)

Das entsprechende 1,4-Dihydropyridin wurde in einer HCl-Lösung (1.25 M in EtOH) vorgelegt und für 1 h auf 100 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand vorsichtig mit kaltem *n*-Pentan gewaschen. Das Rohprodukt wurde in CH₂Cl₂ gelöst und mit Phosphatpuffer (pH 7, *c* = 1.0 M) neutralisiert. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC an Aluminiumoxid gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese 1-substituierter 4-Azatricyclo-nonanhydrochloride (AAV 10)

Das entsprechende 1-substituierte 4-Azatricyclo[3.3.1.0^{2,7}]non-3-en wurde bei Raumtemperatur in MeOH gelöst und mit NaBH₃CN (2.5 Äquiv.) versetzt. Nach Zugabe einer etherischen HCl-Lösung (5 Äquiv.) wurde für 1 h gerührt. Anschließend wurde H₂O zugegeben und die Lösung mit K₂CO₃ alkalisch gestellt (pH 11). Die wässrige Phase wurde zehnmal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum stark eingeeengt. Dann wurde eine HCl-Lösung (2.0 M in Et₂O) zugesetzt und schließlich das Lösungsmittel im Vakuum vollständig entfernt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese 5-substituierter, in 2,3-Position ungesättigter *N*-Acetyl-7,8-benzomorphone (AAV 11)

A: Eine Lösung des entsprechenden 4,4-disubstituierten *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridins wurde in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan) bei Raumtemperatur gerührt. Nach der angegebenen Zeit wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, *c* = 1.0 M) abgebrochen. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC an Aluminiumoxid gereinigt.

B: Eine Lösung des entsprechenden 4,4-disubstituierten *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridins wurde in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan) gelöst, mit 10 Äquiv. H₂O versetzt und für 1 h auf 100 °C erhitzt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, *c* = 1.0 M) abgebrochen. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC an Aluminiumoxid gereinigt.

C: Eine Lösung des entsprechenden 4,4-disubstituierten *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridins wurde in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan) gelöst, mit 10 Äquiv. H₂O versetzt und in der Mikrowelle für 1 h auf 100 °C erhitzt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, *c* = 1.0 M) abgebrochen. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in CH₂Cl₂ gelöst, mit Acetylchlorid versetzt und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, *c* = 1.0 M) beendet. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC an Aluminiumoxid gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese 5-substituierter *N*-Acetyl-7,8-benzomorphane (AAV 12)

Eine Lösung des entsprechenden in 2,3-Position ungesättigten *N*-Acetyl-7,8-benzomorphans in CH₂Cl₂ wurde zu einer Lösung von NaBH₄ in TFA gegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur für 3 h gerührt. Anschließend wurde 2 M NaOH und K₂CO₃ zugegeben, bis ein pH Wert im Bereich von 10–12 erreicht wurde. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC an Aluminiumoxid gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese 5-substituierter, *N*-Boc-geschützter 7,8-Benzomorphone (AAV 13)

Eine HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan) von 4,4-disubstituiertem *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin und H₂O (10 Äquiv.) wurde in der Mikrowelle auf 100 °C erhitzt. Nach 1 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, *c* = 1.0 M) beendet und die wässrige Phase viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in MeOH gelöst und mit NaBH₃CN (2.5 Äquiv.) bei Raumtemperatur versetzt. Nach Zusatz von 5 Äquiv. HCl in Et₂O wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, *c* = 1.0 M) abgebrochen wurde. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in einer 1,4-Dioxan / 0.5 M NaHCO₃-Lösung (1:1) vorgelegt, mit Boc₂O versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde anschließend viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC an Aluminiumoxid gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese 5-substituierter 7,8-Benzomorphanhydrochloride (AAV 14)

Das entsprechende *N*-Boc-geschützte 7,8-Benzomorphan wurde in CH₂Cl₂ gelöst und mit TFA versetzt. Es wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, bevor die Lösung mit K₂CO₃ alkalisch gestellt wurde (pH 10–12). Die wässrige Phase wurde viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaHCO₃-Lösung (0.5 M) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum stark eingeengt, dann wurde eine HCl-Lösung (2.0 M in Et₂O) zugesetzt und schließlich wurde das Lösungsmittel im Vakuum vollständig entfernt.

Nach Literatur dargestellte Edukte

4-Benzyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydronicotinsäureethylester (**159**),²³

4-Benzylnicotinsäureethylester (**163**),²³

4-Allyl-4-Phenyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**166**),²²

4-Benzyl-4-Phenyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**167**)²²

4-Benzyl-4-Ethyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**168**),²²

4-Allyl-4-Benzyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**169**),²²

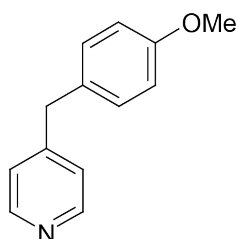
4-Benzyl-4-*i*Propyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**170**)²² und

4,4-Dibenzyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**171**)²²

wurden analog der angegebenen Literaturvorschriften synthetisiert.

6.3 Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen

4-(4-Methoxybenzyl)pyridin (**160**)¹¹⁸



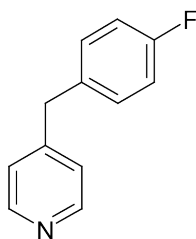
160

Nach **AAV 1** aus Pyridin (**9**) (196 mg, 2.47 mmol, 200 μ L), TIPS-OTf (833 mg, 2.72 mmol, 731 μ L) in CH_2Cl_2 (3 mL) und $(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2)_2\text{Mg}$ (0.13 M in THF, 1.37 g, 5.13 mmol, 39.5 mL). $(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2)_2\text{Mg}$ wurde nach Literatur¹¹⁹ aus Mg (875 mg, 36.0 mmol) in THF (20 mL), 1-Chlormethyl-4-methoxybenzol (3.76 mg, 24.0 mmol, 3.25 mL) in THF (60 mL) und 1,4-Dioxan (2.33 g, 26.4 mmol, 2.25 mL) hergestellt. Die Titration der Dialkylmagnesium-Lösung erfolgte nach der Methode von Chong et al.¹²⁰ mit 2-Hydroxybenzaldehydphenylhydrazon. Das Produkt wurde durch SC (SiO_2 , EtOAc/MeOH = 97:3) gereinigt.

160: 386 mg (78%). Hellgelbes Öl. DC: R_f = 0.38 (SiO_2 , EtOAc/MeOH = 97:3). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3068, 3029, 2997, 2956, 2933, 2908, 2835, 1601, 1512, 1462, 1414, 1249 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.6 $^\circ\text{C}$, TMS): δ = 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 3.90 (s, 2 H, CH_2), 6.82–6.89 (m, 2 H, CHCOCH_3), 7.06–7.12 (m, 4 H, CHCHCOCH_3 , NCHCH), 8.45–8.51 (m, 2 H, NCH) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 20.8 $^\circ\text{C}$, TMS): δ = 40.3 (t, 1 C, CH_2), 55.2 (q, 1 C, CH_3), 114.1 (d, 2 C, CHCOCH_3), 124.1 (d, 2 C, NCHCH), 130.0 (d, 2 C, CHCHCOCH_3), 130.9 (s, 1 C, CCHCHCOCH_3), 149.8 (d, 2 C, NCH), 150.5 (s, 1 C, NCHCHC), 158.3 (s, 1 C, COCH_3) ppm. M ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$) = 199.25. MS (APCI+) m/z (%): 200 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$, 199.0997; gef. 199.0998.

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten¹¹⁸ (^1H NMR, MS) überein.

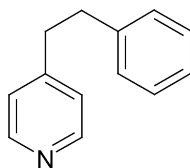
4-(4-Fluorbenzyl)pyridin (**161**)¹²¹

**161**

Nach **AAV 1** aus Pyridin (**9**) (196 mg, 2.47 mmol, 200 μ L), TIPS-OTf (833 mg, 2.72 mmol, 731 μ L) in CH_2Cl_2 (3 mL) und $(4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2)_2\text{Mg}$ (0.11 M in THF, 1.24 g, 5.13 mmol, 46.6 mL). $(4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2)_2\text{Mg}$ wurde nach Literatur¹¹⁹ aus Mg (875 mg, 36.0 mmol) in THF (20 mL), 1-Chlormethyl-4-fluorbenzol (3.47 mg, 24.0 mmol, 2.87 mL) in THF (60 mL) und 1,4-Dioxan (2.33 g, 26.4 mmol, 2.25 mL) hergestellt. Die Titration der Dialkylmagnesium-Lösung erfolgte nach der Methode von Chong et al.¹²⁰ mit 2-Hydroxybenzaldehydphenylhydrazon. Das Produkt wurde durch SC (SiO_2 , EtOAc/MeOH = 97:3) gereinigt.

161: 390 mg (84%). Hellgelbes Öl. DC: R_f = 0.38 (SiO_2 , EtOAc/MeOH = 97:3). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3069, 3030, 2923, 2854, 1601, 1559, 1508, 1414, 1224 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.6 $^\circ\text{C}$, TMS): δ = 3.94 (s, 2 H, CH_2), 6.97–7.04 (m, 2 H, CHCF), 7.06–7.10 (m, 2 H, NCHCH), 7.10–7.16 (m, 2 H, CHCHCF), 8.48–8.52 (m, 2 H, NCH) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 20.6 $^\circ\text{C}$, TMS): δ = 40.36 (t, 1 C, CH_2), 115.57 (d, J_{CF} = 21.3 Hz, 2 C, CHCF), 124.06 (d, 2 C, NCHCH), 130.49 (d, J_{CF} = 8.0 Hz, 2 C, CHCHCF), 134.53 (d, J_{CF} = 3.3 Hz, 1 C, CCHCHCF), 149.81 (s, 1 C, NCHCHC), 149.91 (d, 2 C, NCH), 161.71 (d, J_{CF} = 245.2 Hz, 1 C, CF) ppm. M ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FN}$) = 187.22. MS (APCI+) m/z (%): 188 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FN}$, 187.0797; gef. 187.0796.

Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten¹²¹ (IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR) überein.

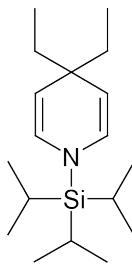
4-(2-Phenylethyl)pyridin (162)¹²²**162**

Nach **AAV 1** aus Pyridin (**9**) (196 mg, 2.47 mmol, 200 μ L), TIPS-OTf (833 mg, 2.72 mmol, 731 μ L) in CH_2Cl_2 (5 mL) und $(\text{PhCH}_2\text{CH}_2)_2\text{Mg}$ (0.32 M in Et_2O , 1.16 g, 4.96 mmol, 15.5 mL). $(\text{PhCH}_2\text{CH}_2)_2\text{Mg}$ wurde nach Literatur¹¹⁹ aus Mg (6.94 g, 0.285 mol) in Et_2O (40 mL), $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (40.7 g, 0.220 mol, 30.0 mL) in Et_2O (120 mL) und 1,4-Dioxan (21.3 g, 0.242 mol, 20.6 mL) hergestellt. Die Titration der Dialkylmagnesium-Lösung erfolgte nach der Methode von Chong et al.¹²⁰ mit 2-Hydroxybenzaldehydphenylhydrazon. Das Produkt wurde durch SC (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 97:3) gereinigt.

162: 354 mg (78%). Farbloser Feststoff, Smp.: 69 °C (Lit.¹²² 69–70 °C). DC: R_f = 0.25 (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 97:3). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3062, 3026, 2942, 2922, 2856, 1595, 1557, 1491, 1450, 1409 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 21.0 °C, TMS): δ = 2.93 (s, 4 H, CH_2), 7.05–7.11 (m, 2 H, NCHCH), 7.11–7.18 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{Ph,o}}$), 7.18–7.25 (m, 1 H, $\text{H}_{\text{Ph,p}}$), 7.25–7.32 (m, 2 H, $\text{H}_{\text{Ph,m}}$), 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 2 H, NCH) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 18.6 °C, TMS): δ = 36.55 (t, 1 C, $\text{NCHCHCCH}_2\text{CH}_2$), 37.06 (t, 1 C, NCHCHCCH_2), 123.99 (d, 2 C, NCHCH), 126.25 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ph,p}}$), 128.40 (d, 2 C, CH_{Ph}), 128.47 (d, 2 C, CH_{Ph}), 140.63 (s, 1 C, C_{Ph}), 149.56 (d, 2 C, NCH), 150.63 (s, 1 C, NCHCHC) ppm. M ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}$) = 183.26. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 184 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}$, 183.1048; gef. 183.1044.

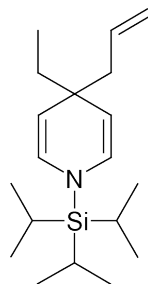
Die analytischen Daten stimmen mit Literaturwerten¹²² (^1H NMR, MS) überein.

4,4-Diethyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**164**)

**164**

Nach **AAV 2** aus 4-Ethylpyridin (**152**) (215 mg, 2.00 mmol, 228 μ L), TIPS-OTf (674 mg, 2.20 mmol, 591 μ L) in CH_2Cl_2 (15 mL) und Et_2Mg (0.4 M in Et_2O , 165 mg, 2.00 mmol, 5.00 mL). Et_2Mg wurde nach Literatur¹¹⁹ aus einer EtMgCl -Lösung (1.0 M in Et_2O , 4.44 g, 50.0 mmol, 50.0 mL) und 1,4-Dioxan (4.84 g, 55.0 mmol, 4.69 mL) hergestellt. Die Titration der Dialkylmagnesium-Lösung erfolgte nach der Methode von Chong et al.¹²⁰ mit 2-Hydroxybenzaldehydphenylhydrazon. Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , *n*-Pentan) gereinigt.

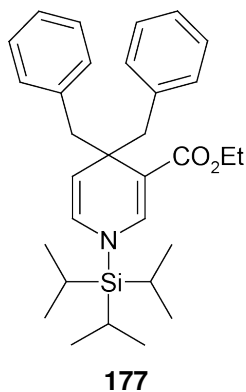
164: 477 mg (81%). Farbloser Feststoff, Smp.: 32–33 °C. DC: R_f = 0.92 (Al_2O_3 , *n*-Pentan). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3042, 2959, 2868, 1670, 1459, 1381, 1369, 1286 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 23.3 °C): δ = 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 6 H, CH_2CH_3), 1.05 (d, J = 7.5 Hz, 18 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.08 (q, J = 7.5 Hz, 4 H, CH_2CH_3), 1.16–1.27 (m, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.92 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, NCHCH), 6.07 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, NCH) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 22.6 °C): δ = 10.14 (q, 2 C, CH_2CH_3), 11.65 (d, 3 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.08 (q, 6 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 37.11 (t, 2 C, CH_2CH_3), 39.13 (s, 1 C, NCHCHC), 105.66 (d, 2 C, NCHCH), 129.60 (d, 2 C, NCH) ppm. M ($\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NSi}$) = 293.57. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 294 (66, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 264 (100). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NSi}$, 293.2539; gef. 293.2542. $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NSi}$ (293.57): ber. C 73.64, H 12.02, N 4.77; gef. C 73.34, H 12.10, N 4.70.

4-Allyl-4-ethyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (165)**165**

Nach **AAV 2** aus 4-Ethylpyridin (**152**) (1.00 g, 9.33 mmol, 1.06 mL), TIPS-OTf (3.14 g, 10.3 mmol, 2.76 mL) in CH₂Cl₂ (8 mL) und Allyl₂Mg (0.5 M in THF, 1.99 g, 18.7 mmol, 37.3 mL). Allyl₂Mg wurde nach Literatur¹¹⁹ aus einer AllylMgCl-Lösung (1.0 M in THF, 5.04 g, 50.0 mmol, 50.0 mL) und 1,4-Dioxan (4.84 g, 55.0 mmol, 4.69 mL) hergestellt. Die Titration der Dialkylmagnesium-Lösung erfolgte nach der Methode von Chong et al.¹²⁰ mit 2-Hydroxybenzaldehydphenylhydrazon. Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan) gereinigt.

165: 704 mg (25%). Farbloses Öl. DC: R_f = 0.97 (Al₂O₃, *n*-Pentan). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3074, 3042, 2959, 2894, 2868, 1668, 1639, 1600, 1463, 1384, 1370, 1287 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 23.0 °C, TMS): δ = 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.07 (d, J = 7.3 Hz, 18 H, CH(CH₃)₂), 1.17 (q, J = 7.5 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 1.23 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.97 (dt, J = 7.2/1.2 Hz, 2 H, CH₂CHCH₂), 4.05 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, NCHCH), 4.88–5.03 (m, 2 H, CH₂CHCH₂), 5.87 (ddt, J = 17.4/10.3/7.2 Hz, 1 H, CH₂CHCH₂), 6.06 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, NCH) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 24.7 °C): δ = 10.04 (q, 1 C, CH₂CH₃), 11.68 (d, 3 C, CH(CH₃)₂), 18.08 (q, 6 C, CH(CH₃)₂), 36.38 (t, 1 C, CH₂CH₃), 38.53 (s, 1 C, NCHCHC), 50.05 (t, 1 C, CH₂CHCH₂), 105.97 (d, 2 C, NCHCH), 115.69 (t, 1 C, CH₂CHCH₂), 129.35 (d, 2 C, NCH), 136.99 (d, 1 C, CH₂CHCH₂) ppm. M (C₁₉H₃₅NSi) = 305.58. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 306 (37, [M+H]⁺), 264 (100). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₁₉H₃₅NSi, 305.2539; gef. 305.2535.

4,4-Dibenzyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäureethylester (177)

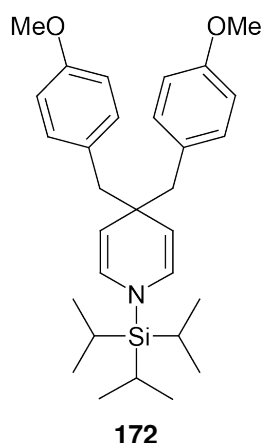


Nach **AAV 2** aus 4-Benzylnicotinsäureethylester (**163**)²³ (685 mg, 2.84 mmol), TIPS-OTf (957 mg, 3.13 mmol, 839 μ L) in CH_2Cl_2 (20 mL) und Bn_2Mg (0.5 M in THF, 646 mg, 3.13 mmol, 6.25 mL). Bn_2Mg wurde nach Literatur¹¹⁹ aus einer BnMgCl -Lösung (1.0 M in THF, 3.77 g, 25.0 mmol, 25.0 mL) und 1,4-Dioxan (2.42 g, 27.5 mmol, 2.34 mL) hergestellt. Die Titration der Dialkylmagnesium-Lösung erfolgte nach der Methode von Chong et al.¹²⁰ mit 2-Hydroxybenzaldehydphenylhydrazon. Der Rückstand wurde durch SC (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc = 95:5) gereinigt.

177: 725 mg (52%). Farbloser Feststoff, Smp.: 62–63 °C. DC: R_f = (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc = 95:5). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3083, 3028, 2865, 1695, 1665, 1567, 1453, 1234 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 17.1 °C, TMS): δ = 0.75 (d, J = 7.5 Hz, 18 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.98 (sept, J = 7.5 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2.51 (d, J = 13.0 Hz, 2 H, CH_2Ph), 3.68 (d, J = 13.0 Hz, 2 H, CH_2Ph), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, CH_2CH_3), 4.39 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, NCHCH), 5.63 (dd, J = 8.1/1.3 Hz, 1 H, NCHCH), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1 H, NCHC), 7.01–7.21 (m, 10 H, CH_{Ar}) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 18.4 °C): δ = 11.03 (d, 3 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 14.84 (q, 1 C, CH_2CH_3), 17.43 (t, 6 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 44.73 (s, 1 C, NCHCHC), 48.15 (t, 2 C, CH_2Ph), 59.32 (t, 1 C, CH_2CH_3), 103.44 (s, 1 C, NCHC), 113.23 (d, 1 C, NCHCH), 125.63 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 126.76 (d, 1 C, NCHCH), 127.56 (d, 4 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 130.93 (d, 4 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 140.42 (s, 2 C, C_{Ar}), 143.69 (d, 1 C, NCHC), 169.01 (s, 1 C, CO) ppm. M ($\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_2\text{Si}$) = 489.78.

MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 490 (56, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 398 (80), 165 (100). HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{NO}_2\text{Si}$, 490.3141; gef. 490.3120. $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_2\text{Si}$ (489.78): ber. C 76.02, H 8.85, N 2.86; gef. C 75.88, H 8.71, N 2.83.

4,4-Bis(4-methoxybenzyl)-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (172)

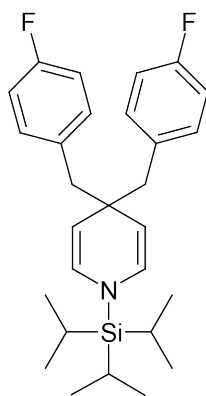


Nach **AAV 2** aus **160** (105 mg, 0.525 mmol), TIPS-OTf (177 mg, 0.577 mmol, 155 μL) in CH_2Cl_2 (5 mL) und $(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2)_2\text{Mg}$ (0.032 M in Et_2O , 280 mg, 1.05 mmol, 32.8 mL). Die Reaktionstemperatur betrug $-50\text{ }^\circ\text{C}$ und die Reaktionszeit 12 h. $(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2)_2\text{Mg}$ wurde nach Literatur¹¹⁹ aus Mg (875 mg, 36.0 mmol) in Et_2O (20 mL), 1-Chlormethyl-4-methoxybenzol (3.76 mg, 24.0 mmol, 3.25 mL) in Et_2O (60 mL) und 1,4-Dioxan (2.33 g, 26.4 mmol, 2.25 mL) hergestellt. Die Titration der Dialkylmagnesium-Lösung erfolgte nach der Methode von Chong et al.¹²⁰ mit 2-Hydroxybenzaldehydphenylhydrazon. Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , n -Pentan/ EtOAc = 95:5) und fraktionierte Kristallisation (n -Pentan) gereinigt.

172: 141 mg (56%). Farbloser Feststoff, Smp.: $55\text{--}56\text{ }^\circ\text{C}$. DC: R_f = 0.87 (Al_2O_3 , n -Pentan/ EtOAc = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3031, 2944, 2863, 2831, 1674, 1609, 1511, 1463, 1442, 1286, 1243 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , $16.5\text{ }^\circ\text{C}$, TMS): δ = 0.84 (d, J = 7.3 Hz, 18 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.96–1.08 (m, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.57 (s, 4 H, CH_2), 3.76 (s, 6 H, OCH_3), 4.12 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, NCHCH), 5.73 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, NCH),

6.73–6.78 (m, 4 H, CH_{Ar,m}), 7.03–7.08 (m, 4 H, CH_{Ar,o}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 18.6 °C, TMS): δ = 11.12 (d, 3 C, CH(CH₃)₂), 17.52 (q, 6 C, CH(CH₃)₂), 41.47 (s, 1 C, NCHCHC), 50.35 (t, 2 C, CH₂), 55.17 (q, 2 C, OCH₃), 105.79 (d, 2 C, NCHCH), 112.75 (d, 4 C, C_{Ar,m}), 128.74 (d, 2 C, NCH), 131.70 (s, 2 C, C_{Ar}), 131.81 (d, 4 C, C_{Ar,o}), 157.59 (s, 2 C, C_{Ar,p}) ppm. M (C₃₀H₄₃NO₂Si) = 477.77. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 478 (100, [M+H]⁺), 356 (39), 200 (52). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ ber. für C₃₀H₄₄NO₂Si, 478.3141; gef. 478.3133. C₃₀H₄₃NO₂Si (477.77): ber. C 75.42, H 9.07, N 2.93; gef. C 75.36, H 9.08, N 3.00.

4,4-Bis(4-fluorbenzyl)-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (173)

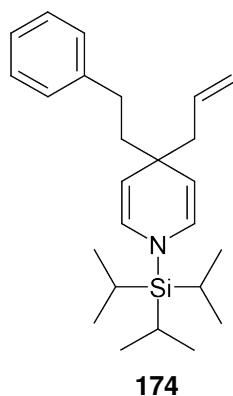


173

Nach **AAV 2** aus **161** (101 mg, 0.540 mmol), TIPS-OTf (182 mg, 0.594 mmol, 160 μ L) in CH₂Cl₂ (5 mL) und (4-FC₆H₄CH₂)₂Mg (0.05 M in Et₂O, 262 mg, 1.08 mmol, 21.6 mL). Die Reaktionstemperatur betrug -50 °C und die Reaktionszeit 12 h. (4-FC₆H₄CH₂)₂Mg wurde nach Literatur¹¹⁹ aus Mg (875 mg, 36.0 mmol) in Et₂O (20 mL), 1-Chlormethyl-4-fluorbenzol (3.67 mg, 24.0 mmol, 2.87 mL) in Et₂O (60 mL) und 1,4-Dioxan (2.33 g, 26.4 mmol, 2.25 mL) hergestellt. Die Titration der Dialkylmagnesium-Lösung erfolgte nach der Methode von Chong et al.¹²⁰ mit 2-Hydroxybenzaldehydphenylhydrazon. Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan) und fraktionierte Kristallisation (*n*-Pentan) gereinigt.

173: 149 mg (61%). Farbloser Feststoff, Smp.: 64–67 °C. DC: $R_f = 0.67$ (Al_2O_3 , *n*-Pentan). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3043, 2953, 2892, 2866, 1669, 1600, 1508, 1473, 1460, 1441, 1280, 1216 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , 16.5 °C, TMS): $\delta = 0.82$ (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 18 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.94–10.9 (m, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.59 (s, 4 H, CH_2), 4.10 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2 H, NCHCH), 5.74 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2 H, NCH), 6.83–6.97 (m, 4 H, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 7.03–7.17 (m, 4 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 18.3 °C, TMS): $\delta = 11.48$ (d, 3 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.61 (q, 6 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 42.33 (s, 1 C, NCHCHC), 50.82 (t, 2 C, CH_2), 105.41 (d, 2 C, NCHCH), 114.19 (d, $J_{\text{CF}} = 21.1 \text{ Hz}$, 4 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 129.74 (d, 2 C, NCH), 132.70 (d, $J_{\text{CF}} = 7.0 \text{ Hz}$, 4 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 135.85 (d, $J_{\text{CF}} = 3.0 \text{ Hz}$, 2 C, C_{Ar}), 161.78 (d, $J_{\text{CF}} = 242.3 \text{ Hz}$, 2 C, CF) ppm. M ($\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{NSi}$) = 453.70. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 454 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 344 (66). HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{F}_2\text{NSi}$, 454.2742; gef. 454.2733. $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{NSi}$ (453.70): ber. C 74.13, H 8.22, N 3.09; gef. C 74.02, H 7.96, N 3.04.

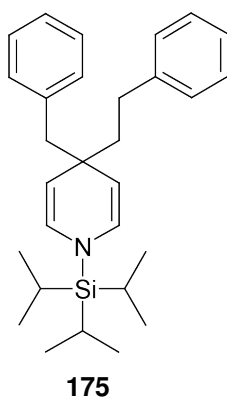
4-Allyl-4-(2-phenylethyl)-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (174)



Nach **AAV 2** aus **162** (840 mg, 4.58 mmol), TIPS-OTf (1.54 g, 5.04 mmol, 1.35 mL) in CH_2Cl_2 (5 mL) und Allyl_2Mg (0.5 M in THF, 975 mg, 9.16 mmol, 18.3 mL). Allyl_2Mg wurde nach Literatur¹¹⁹ aus einer AllylMgCl -Lösung (1.0 M in THF, 5.04 g, 50.0 mmol, 50.0 mL) und 1,4-Dioxan (4.84 g, 55.0 mmol, 4.69 mL) hergestellt. Die Titration der Dialkylmagnesium-Lösung erfolgte nach der Methode von Chong et al.¹²⁰ mit 2-Hydroxybenzaldehydphenylhydrazon. Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , *n*-Pentan) gereinigt.

174: 329 mg (19%). Farbloser Feststoff, Smp.: 34–35 °C. DC: $R_f = 0.70$ (Al_2O_3 , *n*-Pentan). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3072, 3027, 2946, 2867, 1668, 1604, 1496, 1463, 1454, 1287 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , 22.1 °C, TMS): $\delta = 1.09$ (d, $J = 7.4$, 18 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.22–1.33 (m, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.41–1.47 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.02 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2CHCH_2), 2.52–2.67 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.19 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2 H, NCHCH), 4.88–5.05 (m, 2 H, CH_2CHCH_2), 5.89 (ddt, $J = 17.4/10.3/7.2 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2CHCH_2), 6.13 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2 H, NCH), 7.10–7.15 (m, 1 H, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 7.15–7.19 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 7.21–7.26 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 19.9 °C, TMS): $\delta = 11.8$ (d, 3 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.03 (q, 6 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 33.37 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 38.53 (s, 1 C, NCHCHC), 46.74 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 50.58 (t, 1 C, CH_2CHCH_2), 106.13 (d, 2 C, NCHCH), 115.94 (t, 1 C, CH_2CHCH_2), 125.62 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 128.54 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 128.82 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 129.79 (d, 2 C, NCH), 136.85 (d, 1 C, CH_2CHCH_2), 144.58 (s, 1 C, C_{Ar}) ppm. M ($\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NSi}$) = 381.68. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 382 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 340 (51). HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NSi}$, 382.2930; gef. 382.2921.

4-Benzyl-4-(2-phenylethyl)-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (175)

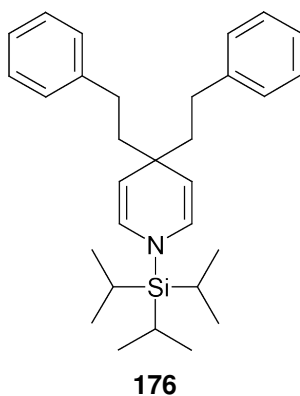


Nach **AAV 2** aus **162** (303 mg, 1.65 mmol), TIPS-OTf (557 mg, 1.82 mmol, 448 μL) in CH_2Cl_2 (10 mL) und Bn_2Mg (0.4 M in THF, 682 mg, 3.30 mmol, 8.25 mL). Bn_2Mg wurde nach Literatur¹¹⁹ aus einer BnMgCl -Lösung (1.0 M in THF, 3.77 g, 25.0 mmol,

25.0 mL) und 1,4-Dioxan (2.42 g, 27.5 mmol, 2.34 mL) hergestellt. Die Titration der Dialkylmagnesium-Lösung erfolgte nach der Methode von Chong et al.¹²⁰ mit 2-Hydroxybenzaldehydphenylhydrazon. Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , *n*-Pentan) gereinigt.

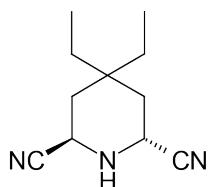
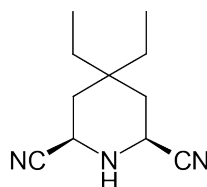
175: 532 mg (75%). Farbloser Feststoff, Smp.: 63–65 °C. DC: $R_f = 0.5$ (Al_2O_3 , *n*-Pentan). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3078, 3026, 2938, 2863, 2830, 1669, 1602, 1493, 1452, 1287 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.8 °C, TMS): $\delta = 0.98$ (d, $J = 7.3$ Hz, 18 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.08–1.25 (m, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.48–1.55 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.56 (s, 2 H, CCH_2Ph), 2.58–2.67 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, NCHCH), 5.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, NCH), 7.02–7.36 (m, 10 H, CH_{Ar}) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 18.5 °C): $\delta = 11.28$ (d, 3 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.72 (q, 6 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 33.49 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 39.88 (s, 1 C, NCHCHC), 46.23 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 52.12 (t, 1 C, CCH_2Ph), 105.66 (d, 2 C, NCHCH), 125.25 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{PhEt,p}}$), 125.43 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Bn,p}}$), 127.30 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$), 128.16 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{PhEt,m}}$), 128.51 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{PhEt,o}}$), 129.30 (d, 2 C, NCH), 130.92 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$), 138.89 (s, 1 C, C_{Bn}), 144.07 (s, 1 C, C_{PhEt}) ppm. M ($\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NSi}$) = 431.74. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 432 (53, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 340 (100). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NSi}$, 431.3008; gef. 431.3036. $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NSi}$ (431.74): ber. C 80.68, H 9.57, N 3.24; gef. C 80.39, H 9.52, N 3.16.

4-Bis(2-phenylethyl)-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (176)



Nach **AAV 2** aus **162** (197 mg, 1.07 mmol), TIPS-OTf (362 mg, 1.18 mmol, 317 μ L) in CH_2Cl_2 (5 mL) und $(\text{PhCH}_2\text{CH}_2)_2\text{Mg}$ (0.45 M in Et_2O , 682 mg, 4.29 mmol, 9.54 mL). Die Reaktionstemperatur betrug $-50\text{ }^\circ\text{C}$ und die Reaktionszeit 12 h. $(\text{PhCH}_2\text{CH}_2)_2\text{Mg}$ wurde nach Literatur¹¹⁹ aus Mg (6.94 g, 0.285 mol) in Et_2O (30 mL), $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (40.7 g, 0.220 mol, 30.0 mL) in Et_2O (100 mL) und 1,4-Dioxan (19.3 g, 0.220 mol, 18.7 mL) hergestellt. Die Titration der Dialkylmagnesium-Lösung erfolgte nach der Methode von Chong et al.¹²⁰ mit 2-Hydroxybenzaldehydphenylhydrazon. Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , *n*-Pentan) gereinigt.

176: 299 mg (62%). Farbloser Feststoff, Smp.: $81\text{--}83\text{ }^\circ\text{C}$. DC: $R_f = 0.53$ (Al_2O_3 , *n*-Pentan). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3083, 3061, 3046, 3026, 2949, 2903, 2889, 2861, 2828, 1668, 1600, 1495, 1461, 1289\text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , $23.7\text{ }^\circ\text{C}$, TMS): $\delta = 1.10$ (d, $J = 7.4\text{ Hz}$, 18 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $1.21\text{--}1.34$ (m, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), $1.38\text{--}1.49$ (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), $2.55\text{--}2.75$ (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.18 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2 H, NCHCH), 6.19 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2 H, NCH), $7.11\text{--}7.16$ (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 7.20 (m, 4 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), $7.21\text{--}7.30$ (m, 4 H, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , $25.1\text{ }^\circ\text{C}$): $\delta = 11.45$ (d, 3 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.88 (q, 6 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 32.91 (t, 2 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 38.63 (s, 1 C, NCHCHC), 47.29 (t, 2 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 105.64 (d, 2 C, NCHCH), 125.26 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 128.18 (d, 4 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 128.46 (d, 4 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 129.84 (d, 2 C, NCH), 144.09 (d, 2 C, C_{Ar}) ppm. M ($\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{NSi}$) = 445.77. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 446 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 340 (74). HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{NSi}$, 446.3243; gef. 446.3230. $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{NSi}$ (445.77): ber. C 80.83, H 9.72, N 3.14; gef. C 80.80, H 9.92, N 3.14.

trans*-4,4-Diethylpiperidin-2,6-dicarbonitril (184) und**cis*-4,4-Diethylpiperidin-2,6-dicarbonitril (183)****184****183**

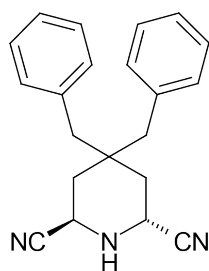
Nach **AAV 3** aus **164** (100 mg, 0.342 mmol), NaCN (50.2 mg, 1.02 mmol) und HOAc (308 mg, 5.12 mmol, 293 μ L) in MeOH (3 mL) bei 70 °C und einer Reaktionszeit von 1 h. Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , *n*-Pentan/ Et_2O /MeOH = 95:5:2) gereinigt.

184: 26.5 mg (41%). Farbloser Feststoff, Smp.: 33–34 °C. DC: R_f = 0.20 (Al_2O_3 , *n*-Pentan/ Et_2O /MeOH = 95:5:2). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3323, 2967, 2928, 2882, 2249, 2225, 1466, 1438, 1430, 1383, 1330 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 21.3 °C, TMS): δ = 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 6 H, CH_2CH_3), 1.45 (dq, J = 14.7/7.4 Hz, 2 H, CH_2CH_3), 1.52 (dq, J = 14.7/7.4 Hz, 2 H, CH_2CH_3), 1.67–1.77 (m, 4 H, NCHCH_2), 2.27 (s, 1 H, NH), 4.08–4.12 (m, 2 H, NCHCN) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 20.0 °C): δ = 6.87 (q, 2 C, CH_2CH_3), 28.47 (t, 2 C, CH_2CH_3), 34.02 (s, 1 C, NCHCH_2C), 36.02 (t, 2 C, NCHCH_2), 41.11 (d, 2 C, NCHCN), 119.85 (s, 2 C, CN) ppm. M ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3$) = 191.28. MS (Cl, CH_5^+) m/z (%): 192 (15, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 165 (100). HRMS (ESI $^-$): $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{Cl}$, 226.1111; gef. 226.1123.

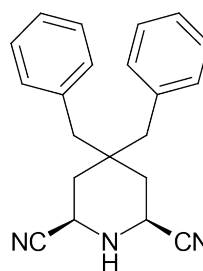
183: 28.4 mg (43%). Farbloser Feststoff, Smp.: 106–107 °C. DC: R_f = 0.13 (Al_2O_3 , *n*-Pentan/ Et_2O /MeOH = 95:5:2). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3303, 2971, 2929, 2876, 2248, 1471, 1432, 1386, 1303 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.1 °C, TMS): δ = 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.35 (q, J = 7.5 Hz, 2 H, CH_2CH_3), 1.37 (q, J = 7.5 Hz, 2 H, CH_2CH_3), 1.59 (dd, J = 13.6/11.8 Hz, 2 H, NCHCH_2), 1.78–1.84 (m, 2 H, NCHCH_2), 2.21 (t_{br} , J = 4.6 Hz, 1 H, NH), 3.81 (ddd,

$J = 11.8/4.6/2.9$ Hz, 2 H, NCHCN) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 18.8 °C): $\delta = 6.72$ (q, 1 C, CH_2CH_3), 6.85 (q, 1 C, CH_2CH_3), 23.79 (t, 1 C, CH_2CH_3), 31.68 (t, 1 C, CH_2CH_3), 34.44 (s, 1 C, NCHCH₂C), 37.33 (t, 2 C, NCHCH₂), 42.27 (d, 2 C, NCHCN), 119.03 (s, 2 C, CN) ppm. M ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3$) = 191.28. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 192 (18, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 165 (100). HRMS (ESI⁻): $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{Cl}$, 226.1111; gef. 226.1125.

***trans*-4,4-Dibenzylpiperidin-2,6-dicarbonitril (186) und
cis-4,4-Dibenzylpiperidin-2,6-dicarbonitril (185)**



186



185

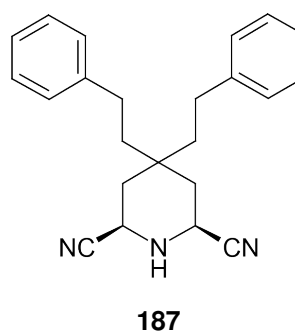
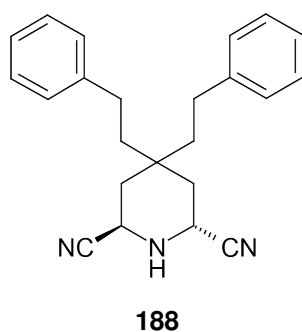
Nach **AAV 3** aus **171** (104 mg, 0.248 mmol), NaCN (36.5 mg, 0.745 mmol) und HOAc (224 mg, 3.72 mmol, 213 μL) in MeOH (3 mL) bei 70 °C und einer Reaktionszeit von 1 h. Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , n -Pentan/ Et_2O /MeOH = 90:10:2) gereinigt.

186: 31.4 mg (40%). Farbloser Feststoff, Smp.: 72–76 °C. DC: $R_f = 0.20$ (Al_2O_3 , n -Pentan/ Et_2O /MeOH = 90:10:2). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3319, 3084, 3060, 3027, 2925, 2855, 2248, 2225, 1635, 1602, 1582, 1494, 1454, 1326$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 17.5 °C, TMS): $\delta = 1.73$ (dd, $J = 14.0/6.9$ Hz, 2 H, NCHCH₂), 1.86 (dd, $J = 14.0/4.4$ Hz, 2 H, NCHCH₂), 2.26 (s_{br}, 1 H, NH), 2.78 (d, $J = 13.8$ Hz, 2 H, CH₂Ph), 2.88 (d, $J = 13.8$ Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.24 (ddd, $J = 6.9/4.4/2.2$ Hz, 2 H, NCHCN), 7.07–7.16 (m, 4 H, CH_{Ar,o}), 7.24–7.37 (m, 6 H, CH_{Ar,m}, CH_{Ar,p}) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 19.9 °C, TMS): $\delta = 33.68$ (t, 2 C, NCHCH₂), 36.14 (s, 1 C, NCHCH₂C), 41.24 (d, 2 C,

NCHCN), 44.25 (t, 2 C, CH₂Ph), 119.94 (s, 2 C, CN), 126.89 (d, 2 C, CH_{Ar,p}), 128.38 (d, 4 C, CH_{Ar,m}), 131.15 (d, 4 C, CH_{Ar,o}), 135.95 (s, 2 C, C_{Ar}) ppm. M (C₂₁H₂₁N₃) = 315.42. MS (ESI+) *m/z* (%): 338.1 (100, [M+Na]⁺), 316.2 (67, [M+H]⁺), 311.2 (91, [M-HCN+Na]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₁H₂₁N₃, 315.1735; gef. 315.1742.

185: 34.5 mg (44%). Farbloser Feststoff, Smp.: 93–97 °C. DC: *R_f* = 0.28 (Al₂O₃, *n*-Pentan/Et₂O/MeOH = 90:10:2). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3306, 3061, 3027, 2926, 2856, 2248, 1629, 1601, 1493, 1453, 1301 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.5 °C, TMS): δ = 1.71 (dd, *J* = 13.6/11.5 Hz, 2 H, NCHCH₂), 1.77 (dd_{br}, *J* = 13.6/2.9 Hz, 2 H, NCHCH₂), 2.00 (s_{br}, 1 H, NH), 2.62 (s, 2 H, CH₂Ph), 2.77 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.05 (dd, *J* = 11.5/2.9 Hz, 2 H, NCHCN), 6.98–7.04 (m, 2 H, CH_{Ar,o}), 7.08–7.17 (m, 2 H, CH_{Ar,o}), 7.24–7.41 (m, 6 H, CH_{Ar,m}, CH_{Ar,p}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 20.1 °C, TMS): δ = 35.56 (t, 2 C, NCHCH₂), 36.77 (s, 1 C, NCHCH₂C), 41.59 (t, 1 C, CH₂Ph), 42.68 (d, 2 C, NCHCN), 46.09 (t, 1 C, CH₂Ph), 118.64 (s, 2 C, CN), 127.04 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 127.28 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 128.44 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 128.74 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 130.55 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 131.15 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 135.26 (s, 1 C, C_{Ar}), 135.73 (s, 1 C, C_{Ar}) ppm. M (C₂₁H₂₁N₃) = 315.42. MS (ESI+) *m/z* (%): 338.0 (41, [M+Na]⁺), 316.1 (19, [M+H]⁺), 311.2 (100, [M-HCN+Na]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₁H₂₁N₃, 315.1735; gef. 315.1732.

***trans*-4,4-Bis(2-Phenylethyl)piperidin-2,6-dicarbonitril (188) und
cis-4,4-Bis(2-Phenylethyl)piperidin-2,6-dicarbonitril (187)**



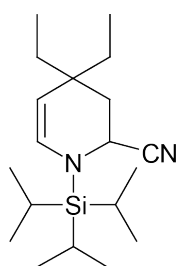
Nach **AAV 3** aus **176** (96.2 mg, 0.216 mmol), NaCN (31.7 mg, 0.647 mmol) und HOAc (194 mg, 3.24 mmol, 185 μ L) in MeOH (3 mL) bei 70 °C und einer Reaktionszeit von 1 h. Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , *n*-Pentan/ Et_2O /MeOH = 90:10:2) gereinigt.

188: 30.2 mg (41%). Farbloser Feststoff, Smp.: 53–56 °C. DC: R_f = 0.10 (Al_2O_3 , *n*-Pentan/ Et_2O /MeOH = 90:10:2). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3321, 3085, 3061, 3025, 3001, 2941, 2863, 2247, 2223, 1636, 1602, 1496, 1454, 1325 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 17.5 °C, TMS): δ = 1.73–1.98 (m, 8 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, NCHCH_2), 2.17 (s_{br}, 1 H, NH), 2.60 (td, J = 12.9/5.1 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.67 (td, J = 12.9/5.3 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.17 (dd, J = 6.8/4.5 Hz, 2 H, NCHCN), 7.20–7.27 (m, 6 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 7.28–7.36 (m, 4 H, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 19.7 °C, TMS): δ = 29.28 (t, 2 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 34.58 (s, 1 C, NCHCH_2C), 36.67 (t, 2 C, NCHCH_2), 39.21 (t, 2 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 41.18 (d, 2 C, NCHCN), 119.64 (s, 2 C, CN), 126.24 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 128.34 (d, 4 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 128.64 (d, 4 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 141.42 (s, 2 C, C_{Ar}) ppm. M ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3$) = 343.48. MS (ESI+) m/z (%): 344.2 (21, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 339.2 (63, $[\text{M}-\text{HCN}+\text{Na}]^+$), 335.2 (46, $[\text{M}-\text{HCN}+\text{NH}_4]^+$), 317.2 (100, $[\text{M}-\text{CN}]^+$). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3$, 343.2048; gef. 343.2078.

187: 32.1 mg (43%). Farbloser Feststoff, Smp.: 116–118 °C. DC: R_f = 0.07 (Al_2O_3 , *n*-Pentan/ Et_2O /MeOH = 90:10:2). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3308, 3060, 3026, 2928, 2854, 2247, 1653, 1636, 1602, 1496, 1454 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 17.1 °C, TMS): δ = 1.66–1.81 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, NCHCH_2), 1.97 (m, 2 H, NCHCH_2), 2.25 (s_{br}, 1 H, NH), 2.51–2.60 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.60–2.68 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.87 (dd, J = 11.5/2.7 Hz, 2 H, NCHCN), 7.13–7.27 (m, 6 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 7.29–7.36 (m, 4 H, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 19.7 °C, TMS): δ = 29.09 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 29.16 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 34.61 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 34.97 (s, 1 C, NCHCH_2C), 37.93 (t, 2 C, NCHCH_2), 42.01 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 42.18 (d, 2 C, NCHCN), 118.77 (s, 2 C, CN), 126.29 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 126.46 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 128.14 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 128.26 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 128.70 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 128.80

(d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 141.12 (s, 1 C, C_{Ar}), 141.28 (s, 1 C, C_{Ar}) ppm. M ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3$) = 343.48. MS (ESI+) m/z (%): 344.2 (11, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 339.2 (100, $[\text{M}-\text{HCN}+\text{Na}]^+$), 335.2 (14, $[\text{M}-\text{HCN}+\text{NH}_4]^+$), 317.2 (62, $[\text{M}-\text{CN}]^+$). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3$, 343.2048; gef. 343.2080.

4,4-Diethyl-1-triisopropylsilyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carbonitril (189)



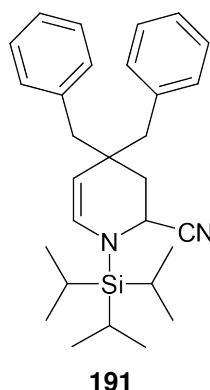
189

Nach **AAV 3** aus **164** (50.1 mg, 0.171 mmol), NaCN (25.1 mg, 0.512 mmol) und HOAc (30.7 mg, 0.512 mmol, 29.3 μL) in MeOH (3 mL) bei 70 °C und einer Reaktionszeit von 1 h. Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , n -Pentan/ CHCl_3 = 9:1) gereinigt.

189: 18.2 mg (33%). Farbloses Öl. DC: R_f = 0.88 (Al_2O_3 , n -Pentan/ CHCl_3 = 9:1). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3026, 2963, 2946, 2893, 2868, 2229, 1635, 1462, 1412, 1380, 1265 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 17.2 °C, TMS): δ = 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.10 (d, J = 7.3 Hz, 9 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.13 (d, J = 7.3 Hz, 9 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.19–1.30 (m, 4 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2CH_3), 1.35 (dq, J = 14.8/7.4 Hz, 1 H, CH_2CH_3), 1.69 (dq, J = 14.8/7.4 Hz, 1 H, CH_2CH_3), 1.74 (dd, J = 14.0/5.1 Hz, 1 H, NCHCH_2), 1.82 (dq, J = 14.8/7.4 Hz, 1 H, CH_2CH_3), 1.96 (dt, J = 14.0/2.2 Hz, 1 H, NCHCH_2), 4.25 (dd, J = 5.1/2.5 Hz, 1 H, NCHCN), 4.55 (dd, J = 8.2/1.8 Hz, 1 H, NCHCH), 6.06 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, NCHCH) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 19.0 °C, TMS): δ = 7.28 (q, 1 C, CH_2CH_3), 8.12 (q, 1 C, CH_2CH_3), 11.67 (d, 3 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.03 (q, 3 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.10 (q, 3 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 31.65 (t, 1 C, CH_2CH_3), 31.86 (t, 1 C, CH_2CH_3), 33.99 (s, 1 C, NCHCHC), 35.40 (t, 1 C,

NCHCH₂), 42.07 (d, 1 C, NCHCN), 109.37 (d, 1 C, NCHCH), 121.35 (s, 1 C, CN), 129.40 (d, 1 C, NCHCH) ppm. M (C₁₉H₃₆N₂Si) = 320.60. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 321 (100, [M+H]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₁₉H₃₆N₂Si, 320.2648; gef. 320.2663.

4,4-Dibenzyl-1-triisopropylsilyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carbonitril (**191**)

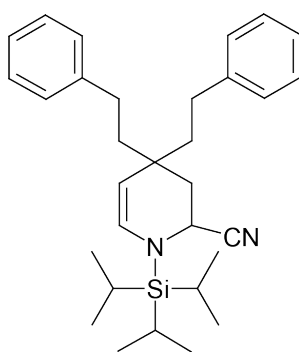


Nach **AAV 3** aus **171** (51.5 mg, 0.124 mmol), NaCN (30.3 mg, 0.618 mmol) und HOAc (37.1 mg, 0.618 mmol, 35.3 μ L) in MeOH (3 mL) bei 70 °C und einer Reaktionszeit von 2 h. Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/CHCl₃ = 9:1) gereinigt.

191: 36.1 mg (66%). Farbloser Feststoff, Smp.: 95–97 °C. DC: *R_f* = 0.83 (Al₂O₃, *n*-Pentan/CHCl₃ = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3082, 3061, 3028, 2944, 2890, 2865, 2228, 1633, 1602, 1494, 1453, 1266, 1255 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22.6 °C, TMS): δ = 0.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 9 H, CH(CH₃)₂), 0.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 9 H, CH(CH₃)₂), 1.01–1.12 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.82 (dd, *J* = 14.1/5.1 Hz, 1 H, NCHCH₂), 1.98 (dt, *J* = 14.1/2.2 Hz, 1 H, NCHCH₂), 2.55 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 2.66 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.09 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.27 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.14 (dd, *J* = 5.1/2.5 Hz, 1 H, NCHCN), 4.54 (dd, *J* = 8.2/1.8 Hz, 1 H, NCHCH), 6.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, NCHCH), 6.96–7.01 (m, 2 H, CH_{Ar,o}), 7.06–7.16 (m, 3 H, CH_{Ar,m}, CH_{Ar,p}), 7.24–7.29 (m, 1 H, CH_{Ar,p}), 7.30–7.40 (m, 4 H, CH_{Ar,o}, CH_{Ar,m}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 22.5 °C, TMS): δ = 11.4 (d, 3 C, CH(CH₃)₂), 17.73 (q, 3 C, CH(CH₃)₂), 17.75 (q, 3 C, CH(CH₃)₂), 32.38 (t, 1 C, NCHCH₂), 36.86 (s, 1 C,

NCHCHC), 41.90 (d, 1 C, NCHCN), 45.53 (t, 1 C, CH₂Ph), 48.34 (t, 1 C, CH₂Ph), 108.30 (d, 1 C, NCHCH), 121.72 (s, 1 C, CN), 126.04 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 126.19 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 127.51 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 127.83 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 130.92 (d, 1 C, NCHCH), 131.04 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 131.57 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 137.40 (s, 1 C, C_{Ar}), 137.63 (s, 1 C, C_{Ar}) ppm. M (C₂₉H₄₀N₂Si) = 444.74. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 445 (65, [M+H]⁺), 418 (92), 353 (100), 289 (60), 170 (86). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₉H₄₀N₂Si, 444.2961; gef. 444.2982.

4,4-Bis(2-Phenylethyl)-1-triisopropylsilyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carbonitril (193)



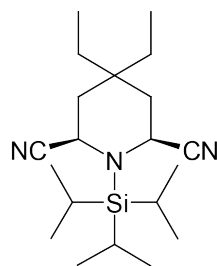
193

Nach **AAV 3** aus **176** (51.4 mg, 0.115 mmol), NaCN (28.3 mg, 0.577 mmol) und HOAc (34.6 mg, 0.577 mmol, 33.0 μ L) in MeOH (3 mL) bei 70 °C und einer Reaktionszeit von 1 h. Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/CHCl₃ = 9:1) gereinigt.

193: 17.1 mg (31%). Farbloses Öl. DC: *R_f* = 0.83 (Al₂O₃, *n*-Pentan/CHCl₃ = 9:1). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3061, 3025, 2943, 2866, 2227, 1635, 1602, 1496, 1454, 1265 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22.0 °C, TMS): δ = 1.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 9 H, CH(CH₃)₂), 1.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 9 H, CH(CH₃)₂), 1.22–1.33 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.62–1.70 (m, 1 H, CH₂CH₂Ph), 1.73–1.81 (m, 1 H, CH₂CH₂Ph), 1.92 (dd, *J* = 14.0/5.1 Hz, 1 H, NCHCH₂), 2.02–2.20 (m, 3 H, CH₂CH₂Ph, NCHCH₂), 2.54–2.62 (m, 2 H, CH₂CH₂Ph), 2.63–2.73 (m, 2 H, CH₂CH₂Ph), 4.32 (dd, *J* = 5.1/2.5 Hz, 1 H, NCHCN),

4.66 (dd, $J = 8.2/1.8$ Hz, 1 H, NCHCH), 6.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, NCHCH), 7.13–7.33 (m, 10 H, CH_{Ar}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 20.8 °C, TMS): $\delta = 11.67$ (d, 3 C, CH(CH₃)₂), 18.04 (q, 3 C, CH(CH₃)₂), 18.12 (q, 3 C, CH(CH₃)₂), 29.69 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph), 30.49 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph), 34.35 (s, 1 C, NCHCHC), 35.67 (t, 1 C, NCHCH₂), 41.99 (d, 1 C, NCHCN), 42.25 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph), 42.37 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph), 108.52 (d, 1 C, NCHCH), 121.06 (s, 1 C, CN), 125.64 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 125.82 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 128.32 (d, 2 C, CH_{Ar}), 128.36 (d, 2 C, CH_{Ar}), 128.45 (d, 2 C, CH_{Ar}), 128.49 (d, 2 C, CH_{Ar}), 130.11 (d, 1 C, NCHCH), 142.54 (s, 1 C, C_{Ar}), 142.66 (s, 1 C, C_{Ar}) ppm. M (C₃₁H₄₄N₂Si) = 472.78. MS (FAB, NBA) m/z (%): 472.2 (54, M⁺), 446.2 (55), 429.1 (36), 367.1 (100), 184.1 (52). HRMS (FAB, NBA): M⁺ ber. für C₃₁H₄₄N₂Si, 472.3274; gef. 472.3264.

***cis*-4,4-Diethyl-1-triisopropylsilylpiperidin-2,6-dicarbonitril (190)**



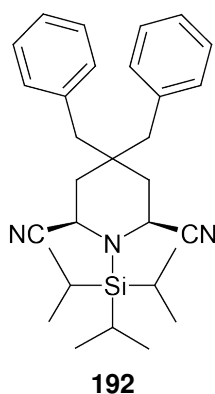
190

Nach **AAV 3** aus **164** (50.8 mg, 0.173 mmol), NaCN (42.4 mg, 0.865 mmol) und HOAc (52.0 mg, 0.865 mmol, 49.5 μ L) in MeOH (0.75 mL) bei 70 °C und einer Reaktionszeit von 1 h. Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/CHCl₃ = 5:5) gereinigt.

190: 44.4 mg (74%). Farbloser Feststoff, Smp.: 146–147 °C. DC: $R_f = 0.55$ (Al₂O₃, *n*-Pentan/CHCl₃ = 5:5). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2973, 2947, 2925, 2868, 2888, 2858, 2224, 1464, 1379, 1370$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 20.8 °C, TMS): $\delta = 0.81$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 18 H, CH(CH₃)₂), 1.18–1.29 (m, 5 H, CH(CH₃)₂, CH₂CH₃), 1.46 (dd, $J = 14.2/6.4$ Hz, 2 H, NCHCH₂), 1.97 (d_{br}, $J = 14.2$ Hz, 2 H, NCHCH₂), 2.12 (q, $J = 7.4$ Hz, 2 H, CH₂CH₃),

4.17 (dd, $J = 6.4/1.9$ Hz, 2 H, NCHCN) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 118.9 °C, TMS): $\delta = 6.37$ (q, 1 C, CH_2CH_3), 7.39 (q, 1 C, CH_2CH_3), 11.73 (d, 3 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.24 (q, 6 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.45 (t, 1 C, CH_2CH_3), 32.95 (s, 1 C, NCHCH₂C), 34.10 (t, 1 C, CH_2CH_3), 36.57 (t, 2 C, NCHCH₂), 41.16 (d, 2 C, NCHCN), 120.29 (s, 2 C, CN) ppm. M ($\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{Si}$) = 347.62. MS (ESI+) m/z (%): 712.6 (100, $[2M+\text{NH}_4]^+$), 365.3 (44, $[M+\text{NH}_4]^+$). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{Si}$, 347.2757; gef. 347.2752. $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{Si}$ (347.62): ber. C 69.10, H 10.73, N 12.09; gef. C 69.10, H 10.74, N 12.01.

***cis*-4,4-Dibenzyl-1-triisopropylsilylpiperidin-2,6-dicarbonitril (192)**

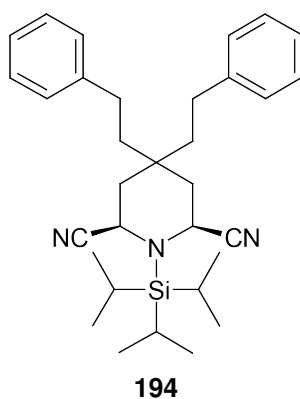


Nach **AAV 3** aus **171** (50.8 mg, 0.122 mmol), NaCN (29.9 mg, 0.609 mmol) und HOAc (36.6 mg, 0.609 mmol, 34.9 μL) in MeOH (0.75 mL) bei 90 °C und einer Reaktionszeit von 1 h. Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , *n*-Pentan/ CHCl_3 = 5:5) gereinigt.

192: 27.8 mg (48%). Farbloser Feststoff, Smp.: 170 °C. DC: $R_f = 0.52$ (Al_2O_3 , *n*-Pentan/ CHCl_3 = 5:5). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3061, 3027, 2947, 2867, 2232, 1602, 1494, 1455, 1371, 1335, 1225\text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.1 °C, TMS): $\delta = 0.93$ (d, $J = 7.2$ Hz, 18 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.00–1.12 (m, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.75 (dd, $J = 14.3/6.5$ Hz, 2 H, NCHCH₂), 1.90 (d_{br}, $J = 14.3$ Hz, 2 H, NCHCH₂), 2.45 (s, 2 H, CH_2Ph), 3.55 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.19 (dd, $J = 6.5/1.4$ Hz, 2 H, NCHCN), 6.83–6.93 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 7.13–7.23 (m, 3 H, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 7.24–7.30 (m, 1 H, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 7.30–7.37 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 7.45–7.51 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 24.3 °C, TMS): $\delta = 11.57$ (d, 3 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.84 (q, 6 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 33.15 (t, 2 C, NCHCH₂),

34.43 (s, 1 C, NCHCH₂C), 41.17 (d, 2 C, NCHCN), 43.43 (t, 1 C, CH₂Ph), 46.80 (t, 1 C, CH₂Ph), 120.40 (s, 2 C, CN), 126.50 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 126.57 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 127.95 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 128.12 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 131.37 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 131.51 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 136.14 (s, 1 C, C_{Ar}), 136.89 (s, 1 C, C_{Ar}) ppm. $M(C_{30}H_{41}N_3Si) = 471.77$. MS (ESI-) m/z (%): 506 (100, [M+Cl]⁻). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für C₃₀H₄₁N₃Si, 471.3070; gef. 471.3074.

***cis*-4,4-Bis(2-phenylethyl)-1-triisopropylsilylpiperidin-2,6-dicarbonitril (194)**

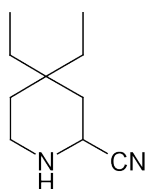


Nach **AAV 3** aus **176** (45.6 mg, 0.102 mmol), NaCN (25.1 mg, 0.511 mmol) und HOAc (30.7 mg, 0.511 mmol, 29.3 μ L) in MeOH (0.75 mL) bei 90 °C und einer Reaktionszeit von 2 h. Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/CHCl₃ = 5:5) gereinigt.

194: 28.8 mg (56%). Farbloser Feststoff, Smp.: 141–145 °C. DC: $R_f = 0.55$ (Al₂O₃, *n*-Pentan/CHCl₃ = 5:5). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3085, 3063, 3026, 2945, 2891, 2867, 2225, 1635, 1603, 1497, 1455\text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22.6 °C, TMS): $\delta = 1.16$ (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 18 H, CH(CH₃)₂), 1.19–1.30 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.59 (dd, $J = 14.3/6.4\text{ Hz}$, 2 H, NCHCH₂), 1.62–1.67 (m, 2 H, CH₂CH₂Ph), 2.13 (d_{br}, $J = 14.3\text{ Hz}$, 2 H, NCHCH₂), 2.45–2.54 (m, 2 H, CH₂CH₂Ph), 2.58–2.65 (m, 2 H, CH₂CH₂Ph), 2.69–2.77 (m, 2 H, CH₂CH₂Ph), 4.23 (dd, $J = 6.4/1.6\text{ Hz}$, 2 H, NCHCN), 7.16–7.24 (m, 4 H, CH_{Ar,p}, CH_{Ar,o}), 7.26–7.38 (m, 6 H, CH_{Ar,o}, CH_{Ar,m}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 21.2 °C): $\delta = 11.69$ (d, 3 C, CH(CH₃)₂), 18.21 (q, 6 C, CH(CH₃)₂), 28.62 (t,

1 C, CH₂CH₂Ph), 29.91 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph), 33.51 (s, 1 C, NCHCH₂C), 34.69 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph), 37.19 (t, 2 C, NCHCH₂), 41.10 (d, 2 C, NCHCN), 44.70 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph), 120.15 (s, 2 C, CN), 125.91 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 126.11 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 128.20 (d, 2 C, CH_{Ar}), 128.52 (d, 2 C, CH_{Ar}), 128.58 (d, 4 C, CH_{Ar}), 141.66 (s, 1 C, C_{Ar}), 141.68 (s, 1 C, C_{Ar}) ppm. M (C₃₂H₄₅N₃Si) = 499.81. MS (ESI+) *m/z* (%): 522.3 (100, [M+Na]⁺), 473.3 (26, [M-CN]⁺), 226.1 (43). HRMS (ESI+): [M+Na]⁺ ber. für C₃₂H₄₅N₃NaSi, 522.3280; gef. 522.3275.

4,4-Diethylpiperidin-2-carbonitril (**200**)



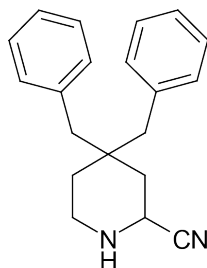
200

Nach **AAV 4** aus **189** (139 mg, 0.434 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL), NaBH₃CN (68.2 mg, 1.09 mmol) in MeOH (3 mL) und einer HCl-Lösung (1.0 M in Et₂O, 2.17 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan, dann *n*-Pentan/Et₂O = 95:5, dann *n*-Pentan/Et₂O/MeOH = 95:5:3) gereinigt.

200: 53.5 mg (74%). Farbloses Öl. DC: *R*_f = 0.22 (Al₂O₃, *n*-Pentan/Et₂O/MeOH = 95:5:3). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3315, 2964, 2939, 2880, 2852, 2243, 1643, 1459, 1380 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.5 °C, TMS): δ = 0.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.25–1.51 (m, 6 H, CH₂CH₃, NCH₂CH₂), 1.59 (dd, *J* = 13.6/8.6 Hz, 1 H, NCHCH₂), 1.69 (ddd, *J* = 13.6/4.1/1.2 Hz, 1 H, NCHCH₂), 1.78 (s_{br}, 1 H, NH), 2.77 (ddd, *J* = 12.6/8.8/3.9 Hz, 1 H, NCH₂), 2.96 (ddd, *J* = 12.6/6.0/4.1 Hz, 1 H, NCH₂), 3.83 (dd, *J* = 8.6/4.1 Hz, 1 H, NCHCN) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 18.4 °C, TMS): δ = 6.92 (q, 1 C, CH₂CH₃), 6.99 (q, 1 C, CH₂CH₃), 26.91 (t, 1 C, CH₂CH₃), 29.58 (t, 1 C, CH₂CH₃), 33.83 (s, 1 C, NCH₂CH₂C), 34.18 (t, 1 C, NCH₂CH₂), 37.76 (t, 1 C, NCHCH₂), 40.44 (t, 1 C, NCH₂), 43.16 (d, 1 C,

NCHCN), 121.20 (s, 1 C, CN) ppm. M ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2$) = 166.27. MS (ESI+) m/z (%): 306.3 (100, $[\text{2M-CN}]^+$), 167.2 (14, $[\text{M+H}]^+$). HRMS (ESI+): $[\text{M+H}]^+$ ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_2$, 167.1548; gef. 167.1543.

4,4-Dibenzylpiperidin-2-carbonitril (201)



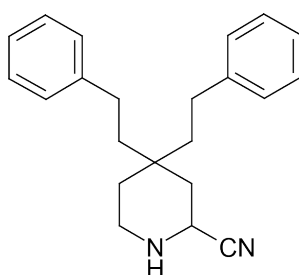
201

Nach **AAV 4** aus **191** (54.2 mg, 0.122 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL), NaBH_3CN (19.1 mg, 0.305 mmol) in MeOH (2 mL) und einer HCl-Lösung (1.0 M in Et_2O , 0.609 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , Gradient *n*-Pentan, dann *n*-Pentan/ Et_2O = 95:5, dann *n*-Pentan/ Et_2O /MeOH = 95:5:3) gereinigt.

201: 29.3 mg (83%). Farbloser Feststoff, Smp.: 55–57 °C. DC: R_f = 0.15 (Al_2O_3 , *n*-Pentan/ Et_2O /MeOH = 95:5:2). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3441, 3059, 3026, 2927, 2852, 2243, 1654, 1637, 1600, 1494, 1452 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 19.7 °C, TMS): δ = 1.40 (dt_{br}, J = 13.8/3.6 Hz, 1 H, NCH_2CH_2), 1.47 (ddd, J = 13.8/9.6/4.6 Hz, 1 H, NCH_2CH_2), 1.67 (dd, J = 13.6/9.5 Hz, 1 H, NCHCH_2), 1.75 (ddd, J = 13.6/3.9/1.0 Hz, 1 H, NCHCH_2), 1.87 (s_{br}, 1 H, NH), 2.66 (d, J = 13.5 Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.71 (d, J = 13.5 Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.76 (d, J = 13.5 Hz, 2 H, CH_2Ph), 3.00 (ddd, J = 12.8/9.6/3.6 Hz, 1 H, NCH_2), 3.07 (dt, J = 12.8/4.6 Hz, 1 H, NCH_2), 4.05 (dd, J = 9.5/3.9 Hz, 1 H, NCHCN), 7.05–7.15 (m, 4 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 7.19–7.34 (m, 6 H, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 18.8 °C, TMS): δ = 31.57 (t, 1 C, NCH_2CH_2), 36.12 (s, 1 C, NCHCH_2C), 36.48 (t, 1 C, NCHCH_2), 40.83 (t, 1 C, NCH_2), 42.75 (t, 1 C, CH_2Ph), 43.33 (d, 1 C, NCHCN), 45.50 (t, 1 C, CH_2Ph), 120.80 (s, 1 C, CN), 126.44 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 126.59 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 128.04 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 128.24 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$),

130.90 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 131.25 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 136.92 (s, 1 C, C_{Ar}), 137.09 (s, 1 C, C_{Ar}) ppm. M (C₂₀H₂₂N₂) = 290.41. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 291 (3, [M+H]⁺), 264 (100, [M-CN]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₀H₂₂N₂, 290.1783; gef. 290.1801.

4,4-Bis(2-phenylethyl)piperidin-2-carbonitril (**202**)



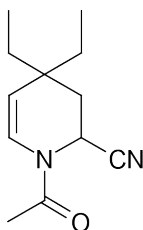
202

Nach **AAV 4** aus **193** (83.4 mg, 0.176 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL), NaBH₃CN (27.7 mg, 0.441 mmol) in MeOH (2 mL) und einer HCl-Lösung (1.0 M in Et₂O, 0.882 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan, dann *n*-Pentan/Et₂O = 95:5, dann *n*-Pentan/Et₂O/MeOH = 95:5:3) gereinigt.

202: 47.1 mg (84%). Farbloses Öl. DC: *R*_f = 0.11 (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc/MeOH = 80:20:2). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3331, 3084, 3060, 3024, 2934, 2861, 2243, 1643, 1602, 1495, 1453 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 18.9 °C, TMS): δ = 1.49–1.89 (m, 8 H, CH₂CH₂Ph, NCH₂CH₂, NCHCH₂, NH), 1.95 (ddd, *J* = 14.0/12.8/5.2 Hz, 1 H, CH₂CH₂Ph), 2.52–2.74 (m, 4 H, CH₂CH₂Ph), 2.87 (ddd, *J* = 12.4/8.1/4.0 Hz, 1 H, NCH₂), 3.06 (ddd, *J* = 12.4/6.4/4.0 Hz, 1 H, NCH₂), 3.94 (dd, *J* = 6.8/5.3 Hz, 1 H, NCHCN), 7.15–7.27 (m, 6 H, CH_{Ar,o}, CH_{Ar,p}), 7.27–7.35 (m, 4 H, CH_{Ar,m}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 20.5 °C, TMS): δ = 29.26 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph), 29.44 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph), 34.42 (s, 1 C, NCH₂CH₂C), 35.09 (t, 1 C, NCH₂CH₂), 37.89 (t, 1 C, NCHCH₂), 38.37 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph), 39.86 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph), 40.17 (t, 1 C, NCH₂), 43.13 (d, 1 C, NCHCN), 121.01 (s, 1 C, CN), 125.95 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 126.05 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 128.25 (d, 2 C, CH_{Ar}), 128.38 (d, 2 C, CH_{Ar}), 128.55 (d, 2 C, CH_{Ar}),

128.59 (d, 2 C, CH_{Ar}), 142.22 (s, 1 C, C_{Ar}), 142.28 (s, 1 C, C_{Ar}) ppm. M (C₂₂H₂₆N₂) = 318.47. MS (ESI+) *m/z* (%): 610.4 (45, [2M-CN]⁺), 319.2 (99, [M+H]⁺), 292.2 (100, [M-CN]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₂H₂₆N₂, 318.2096; gef. 318.2109.

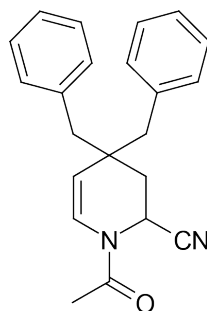
1-Acetyl-4,4-diethyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carbonitril (195)



195

Nach **AAV 5** aus **189** (27.8 mg, 0.0867 mmol) und Acetylchlorid (13.6 mg, 0.173 mmol, 12.4 µL) in CH₂Cl₂ (2 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan/EtOAc = 9:1, dann *n*-Pentan/EtOAc/MeOH = 90:10:2) gereinigt.

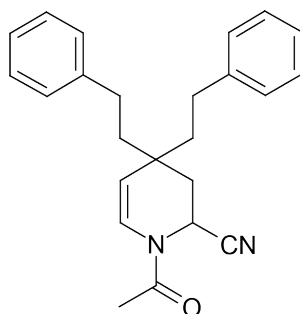
195: 15.6 mg (87%). Farbloses Öl. DC: *R*_f = 0.32 (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc/MeOH = 90:10:2). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3064, 2967, 2940, 2880, 2239, 1681, 1647, 1458, 1436, 1414, 1377, 1334, 1306, 1243 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.6 °C, TMS): δ = 0.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.28–1.47 (m, 2 H, CH₂CH₃), 1.68–1.82 (m, 3 H, CH₂CH₃, NCHCH₂), 2.10 (ddd, *J* = 14.5/2.8/1.7 Hz, 1 H, NCHCH₂), 2.23 (s, 3 H, COCH₃), 4.97 (dd, *J* = 8.6/1.7 Hz, 1 H, NCHCH), 5.38 (dd, *J* = 6.0/2.8 Hz, 1 H, NCHCN), 6.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, NCHCH) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 19.1 °C, TMS): δ = 7.48 (q, 1 C, CH₂CH₃), 7.80 (q, 1 C, CH₂CH₃), 21.31 (q, 1 C, COCH₃), 30.38 (t, 1 C, CH₂CH₃), 30.56 (t, 1 C, CH₂CH₃), 32.62 (t, 1 C, NCHCH₂), 34.92 (s, 1 C, NCHCHC), 37.79 (d, 1 C, NCHCH₂), 117.03 (d, 1 C, NCHCH), 118.38 (s, 1 C, CN), 121.76 (d, 1 C, NCHCH), 167.98 (s, 1 C, CO) ppm. M (C₁₂H₁₈N₂O) = 206.29. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 207 (100, [M+H]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₁₂H₁₈N₂O, 206.1419; gef. 206.1397.

1-Acetyl-4,4-dibenzyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carbonitril (196)**196**

Nach **AAV 5** aus **191** (34.9 mg, 0.0785 mmol) und Acetylchlorid (12.3 mg, 0.160 mmol, 11.2 μL) in CH_2Cl_2 (2 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , Gradient CHCl_3 , dann $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 97:3$) gereinigt.

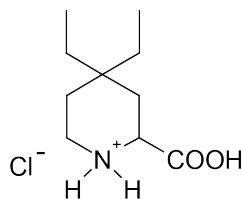
196: 23.9 mg (93%). Farbloser Feststoff, Smp.: 54–56 °C. DC: $R_f = 0.89$ (Al_2O_3 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 97:3$). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3103, 3084, 3060, 3028, 3003, 2927, 2856, 2239, 1681, 1649, 1603, 1495, 1452, 1444, 1414, 1377, 1333, 1306, 1244 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 23.0 °C, TMS): $\delta = 1.88$ (dd, $J = 14.4/6.0$ Hz, 1 H, NCHCH_2), 2.09 (ddd, $J = 14.4/3.0/1.6$ Hz, 1 H, NCHCH_2), 2.09 (s, 3 H, COCH_3), 2.61 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.77 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.04 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.27 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.98 (dd, $J = 8.6/1.6$ Hz, 1 H, NCHCH), 5.28 (dd, $J = 6.0/3.0$ Hz, 1 H, NCHCH_2), 6.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, NCHCH), 6.95–7.03 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 7.15–7.25 (m, 3 H, CH_{Ar}), 7.27–7.38 (m, 5 H, CH_{Ar}) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 21.7 °C): $\delta = 21.13$ (q, 1 C, COCH_3), 31.21 (t, 1 C, NCHCH_2), 37.33 (s, 1 C, NCHCHC), 37.63 (d, 1 C, NCHCH_2), 45.02 (t, 1 C, CH_2Ph), 46.97 (t, 1 C, CH_2Ph), 115.91 (d, 1 C, NCHCH), 118.65 (s, 1 C, CN), 123.07 (d, 1 C, NCHCH), 126.62 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 126.71 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 127.93 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 128.16 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 130.61 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 131.23 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 136.35 (s, 1 C, C_{Ar}), 136.65 (s, 1 C, C_{Ar}), 167.83 (s, 1 C, CO) ppm. M ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$) = 330.43. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 331 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 115 (37). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$, 330.1732; gef. 330.1739.

1-Acetyl-4,4-bis(2-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyridin-2-carbonitril (197)

**197**

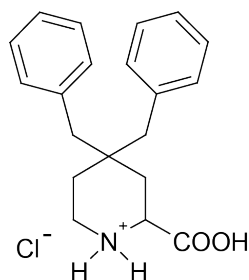
Nach **AAV 5** aus **193** (39.9 mg, 0.0844 mmol) und Acetylchlorid (13.2 mg, 0.169 mmol, 12.0 μ L) in CH_2Cl_2 (2 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , Gradient *n*-Pentan/EtOAc = 9:1, dann *n*-Pentan/EtOAc/MeOH = 90:10:2) gereinigt.

197: 25.6 mg (85%). Farbloser Feststoff, Smp.: 118–121 °C. DC: R_f = 0.31 (Al_2O_3 , *n*-Pentan/EtOAc/MeOH = 90:10:2). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3083, 3064, 3026, 2961, 2946, 2928, 2912, 2858, 2234, 1681, 1646, 1602, 1495, 1455, 1412, 1374, 1339, 1327, 1299, 1244 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 17.3 °C, TMS): δ = 1.74 (ddd, J = 13.8/10.8/6.6 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 1.81 (ddd, J = 13.8/10.8/6.6 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 1.96 (dd, J = 14.5/6.0 Hz, 1 H, NCHCH_2), 2.03–2.17 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.25 (s, 3 H, COCH_3), 2.30 (ddd, J = 14.5/2.7/1.7 Hz, 1 H, NCHCH_2), 2.52–2.70 (m, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.76 (td, J = 12.7/5.3 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5.06 (dd, J = 8.6/1.7 Hz, 1 H, NCHCH), 5.46 (dd, J = 6.0/2.7 Hz, 1 H, NCHCN), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, NCHCH), 7.14–7.36 (m, 10 H, CH_{Ar}) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 20.8 °C): δ = 21.26 (q, 1 C, COCH_3), 29.82 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 30.19 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 32.92 (t, 1 C, NCHCH_2), 35.17 (s, 1 C, NCHCHC), 37.73 (d, 1 C, NCHCH_2), 40.54 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 41.07 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 116.14 (d, 1 C, NCHCH), 118.18 (s, 1 C, CN), 122.28 (d, 1 C, NCHCH), 125.98 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 126.12 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 128.23 (d, 2 C, CH_{Ar}), 128.41 (d, 2 C, CH_{Ar}), 128.52 (d, 2 C, CH_{Ar}), 128.58 (d, 2 C, CH_{Ar}), 141.60 (s, 1 C, C_{Ar}), 141.69 (s, 1 C, C_{Ar}), 167.95 (s, 1 C, CO) ppm. M ($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$) = 358.49. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 359 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$, 359.2123; gef. 359.2117.

4,4-Diethylpiperidin-2-carbonsäure · HCl (203)**203**

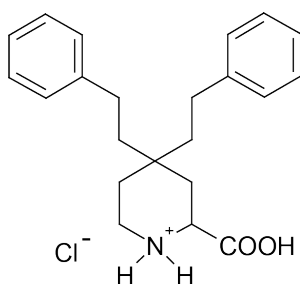
Eine Lösung aus **200** (20.4 mg, 0.123 mmol) in konz. aq. HCl/1,4-Dioxan (1:1) (3 mL) wurde für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum stark eingengt und durch Gefriertrocknung entfernt. Zur Reinigung wurde der Rückstand mit Et₂O gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde in MeOH (2 mL) gelöst, im Eisbad gekühlt und mit TMS-CHN₂^{123,124} (2.0 M in Et₂O, 125 µL) versetzt. Nach 0.5 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH₂Cl₂ versetzt und unlösliche Salze abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in konz. aq. HCl für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum stark eingengt und durch Gefriertrocknung entfernt.

203: 21.2 mg (78%). Farbloser Feststoff, Smp.: 231–242 °C (Zersetzung). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2966, 2936, 2883, 2812, 2692, 2651, 2566, 2510, 2459, 1747, 1397, 1202, 1185 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 23.5 °C, TMS): δ = 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.30–1.41 (m, 2 H, CH₂CH₃), 1.45–1.61 (m, 4 H, CH₂CH₃, NCH₂CH₂, NCHCH₂), 1.72 (d_{br}, J = 14.4 Hz, 1 H, NCH₂CH₂), 2.11 (d_{br}, J = 14.4 Hz, 1 H, NCHCH₂), 3.13 (t_{br}, J = 12.9 Hz, 1 H, NCH₂), 3.28 (d_{br}, J = 12.9 Hz, 1 H, NCH₂), 4.04 (dd, J = 12.9/2.2 Hz, 1 H, NCHCOOH) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD, 25.0 °C, TMS): δ = 7.29 (q, 1 C, CH₂CH₃), 7.53 (q, 1 C, CH₂CH₃), 24.17 (t, 1 C, CH₂CH₃), 31.52 (t, 1 C, NCH₂CH₂), 32.85 (t, 1 C, CH₂CH₃), 35.02 (s, 1 C, NCH₂CH₂C), 35.86 (t, 1 C, NCHCH₂), 41.10 (t, 1 C, NCH₂), 54.29 (d, 1 C, NCHCOOH), 171.77 (s, 1 C, COOH) ppm. M (C₁₀H₂₀ClNO₂) = 221.73. MS (FAB+, NBA) m/z (%): 186.2 (100, [M-Cl]⁺). HRMS (FAB+, NBA): [M-Cl]⁺ ber. für C₁₀H₂₀NO₂, 186.1494; gef. 186.1500.

4,4-Dibenzylpiperidin-2-carbonsäure · HCl (204)**204**

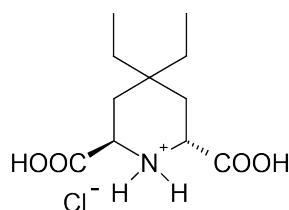
Nach **AAV 6** aus **201** (13.4 mg, 0.0461 mmol) in konz. aq. HCl/1,4-Dioxan (1:1) (3 mL).

204: 13.2 mg (83%). Farbloser Feststoff, Smp.: >252 °C (Zersetzung). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3059, 3028, 2939, 2852, 2785, 1750, 1600, 1587, 1495, 1454, 1395, 1192, 1180 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 23.3 °C, TMS): δ = 1.60 (t, J = 13.8 Hz, 1 H, NCHCH₂), 1.61–1.76 (m, 2 H, NCH₂CH₂), 2.09 (dt_{br}, J = 14.3/2.8 Hz, 1 H, NCHCH₂), 2.63 (d, J = 13.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 2.67 (d, J = 13.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 2.93 (d, J = 13.8 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.06 (d, J = 13.8 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.23–3.33 (m, 1 H, NCH₂), 3.42 (td, J = 13.1/3.8 Hz, 1 H, NCH₂), 4.37 (dd, J = 13.2/2.8 Hz, 1 H, NCHCOOH), 7.01–7.07 (m, 2 H, CH_{Ar,o}), 7.18–7.24 (m, 1 H, CH_{Ar,p}), 7.24–7.33 (m, 5 H, CH_{Ar,o}, CH_{Ar,m}, CH_{Ar,p}), 7.33–7.40 (m, 2 H, CH_{Ar,m}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD, 23.7 °C, TMS): δ = 29.64 (t, 1 C, NCH₂CH₂), 33.83 (t, 1 C, NCHCH₂), 37.20 (s, 1 C, NCH₂CH₂C), 40.88 (t, 1 C, NCH₂), 41.84 (t, 1 C, CH₂Ph), 46.57 (t, 1 C, CH₂Ph), 54.24 (d, 1 C, NCHCOOH), 127.68 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 127.90 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 129.27 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 129.44 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 131.99 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 132.42 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 137.69 (s, 1 C, C_{Ar}), 138.29 (s, 1 C, C_{Ar}), 171.65 (s, 1 C, COOH) ppm. M (C₂₀H₂₄ClNO₂) = 345.86. MS (FAB, NBA) m/z (%): 310.4 (100, [M-Cl]⁺). HRMS (FAB, NBA): [M-Cl]⁺ ber. für C₂₀H₂₄NO₂, 310.1807; gef. 310.1821.

4,4-Bis(2-phenylethyl)piperidin-2-carbonsäure · HCl (205)**205**

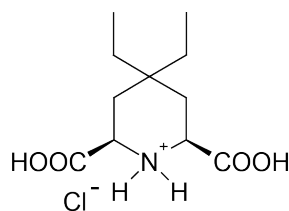
Nach **AAV 6** aus **202** (20.4 mg, 0.0641 mmol) in konz. aq. HCl/1,4-Dioxan (1:1) (3 mL).

205: 20.9 mg (87%). Farbloser Feststoff, Smp.: 219–223 °C (Zersetzung). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3060, 3025, 2936, 2863, 2806, 2470, 1739, 1602, 1495, 1454 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 23.3 °C, TMS): δ = 1.99–1.78 (m, 4 H, CH₂CH₂Ph, NCH₂CH₂, NCHCH₂), 1.82–1.95 (m, 3 H, CH₂CH₂Ph, NCH₂CH₂), 2.30 (dt_{br}, J = 14.3/3.0 Hz, 1 H, NCHCH₂), 2.61–2.69 (m, 4 H, CH₂CH₂Ph), 3.21 (td, J = 13.3/2.9 Hz, 1 H, NCH₂), 3.29–3.36 (m, 1 H, NCH₂), 4.14 (dd, J = 12.9/3.0 Hz, 1 H, NCHCOOH), 7.15–7.20 (m, 2 H, CH_{Ar,p}), 7.20–7.24 (m, 2 H, CH_{Ar,o}), 7.24–7.32 (m, 6 H, CH_{Ar,o}, CH_{Ar,m}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, 24.0 °C, TMS): δ = 30.34 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph), 30.60 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph), 32.31 (t, 1 C, NCH₂CH₂), 34.80 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph), 35.56 (s, 1 C, NCH₂CH₂C), 36.53 (t, 1 C, NCHCH₂), 40.96 (t, 1 C, NCH₂), 43.54 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph), 54.21 (d, 1 C, NCHCOOH), 127.04 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 127.11 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 129.40 (d, 2 C, CH_{Ar}), 129.50 (d, 2 C, CH_{Ar}), 129.61 (d, 2 C, CH_{Ar}), 129.64 (d, 2 C, CH_{Ar}), 143.42 (s, 1 C, C_{Ar}), 143.52 (s, 1 C, C_{Ar}), 171.63 (s, 1 C, COOH) ppm. M (C₂₂H₂₈ClNO₂) = 373.92. MS (FAB, NBA) m/z (%): 338.5 (100, [M-Cl]⁺). HRMS (FAB, NBA): [M-Cl]⁺ ber. für C₂₂H₂₈NO₂, 338.2120; gef. 338.2131.

***trans*-4,4-Diethylpiperidin-2,6-dicarbonsäure · HCl (207)****207**

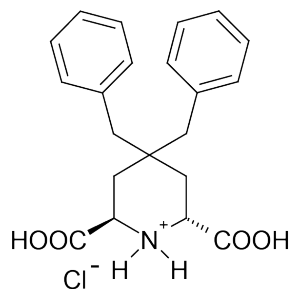
Eine Lösung aus **184** (24.1 mg, 0.126 mmol) in konz. aq. HCl/1,4-Dioxan (1:1) (3 mL) wurde für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum stark eingeeengt und durch Gefriertrocknung entfernt. Der Rückstand wurde mit Et₂O gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Zur Reinigung wurde der Rückstand in MeOH (2 mL) gelöst, im Eisbad gekühlt und mit TMS-CHN₂^{123,124} (2.0 M in Et₂O, 252 µL) versetzt. Nach 0.5 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH₂Cl₂ versetzt und unlösliche Salze abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in konz. aq. HCl für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum stark eingeeengt und durch Gefriertrocknung entfernt.

207: 27.9 mg (83%). Farbloser Feststoff, Smp.: 112–119 °C. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3136, 3046, 2969, 2940, 2811, 1731, 1403, 1251 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 21.9 °C, TMS): δ = 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 6 H, CH₂CH₃), 1.39 (q, *J* = 7.5 Hz, 4 H, CH₂CH₃), 1.87–1.99 (m, 4 H, NCHCH₂), 4.30 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, NCHCOOH) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD, 22.9 °C): δ = 7.33 (q, 2 C, CH₂CH₃), 29.12 (t, 2 C, CH₂CH₃), 34.64 (t, 2 C, NCHCH₂), 35.35 (s, 1 C, NCHCH₂C), 52.72 (d, 2 C, NCHCOOH), 171.76 (s, 2 C, COOH) ppm. M (C₁₁H₂₀ClNO₄) = 265.74. MS (FAB, NBA) *m/z* (%): 230.4 (95, [M-Cl]⁺), 185.3 (100, [M-CO₂H-Cl]⁺). HRMS (FAB, NBA): [M-Cl]⁺ ber. für C₁₁H₂₀NO₄, 230.1392; gef. 230.1391.

cis-4,4-Diethylpiperidin-2,6-dicarbonsäure · HCl (206)**206**

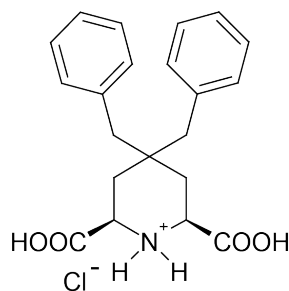
Eine Lösung aus **183** (24.7 mg, 0.129 mmol) in konz. aq. HCl/1,4-Dioxan (1:1) (3 mL) wurde für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum stark eingengt und durch Gefriertrocknung entfernt. Der Rückstand wurde mit Et₂O gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Zur Reinigung wurde der Rückstand in MeOH (2 mL) gelöst, im Eisbad gekühlt und mit TMS-CHN₂^{123,124} (2.0 M in Et₂O, 258 µL) versetzt. Nach 0.5 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH₂Cl₂ versetzt und unlösliche Salze abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in konz. aq. HCl für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum stark eingengt und durch Gefriertrocknung entfernt.

206: 29.7 mg (87%). Farbloser Feststoff, Smp.: >252 °C (Zersetzung). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3054, 2969, 2943, 2883, 2796, 2726, 1759, 1458, 1373, 1248, 1190 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 17.0 °C, TMS): δ = 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.36 (q, J = 7.4 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 1.47 (t, J = 14.0 Hz, 2 H, NCHCH₂), 1.55 (q, J = 7.4 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 2.09 (d_{br}, J = 14.3 Hz, 2 H, NCHCH₂), 3.82 (dd, J = 13.5/2.9 Hz, 2 H, NCHCOOH) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, 19.4 °C, TMS): δ = 7.38 (q, 1 C, CH₂CH₃), 7.57 (q, 1 C, CH₂CH₃), 24.27 (t, 1 C, CH₂CH₃), 33.02 (t, 1 C, CH₂CH₃), 35.47 (t, 2 C, NCHCH₂), 36.13 (s, 1 C, NCHCH₂C), 55.11 (d, 2 C, NCHCOOH), 172.57 (s, 2 C, COOH) ppm. M (C₁₁H₂₀ClNO₄) = 265.74. MS (FAB, NBA) m/z (%): 230.3 (100, [M-Cl]⁺), 185.2 (90, [M-CO₂H-Cl]⁺). HRMS (FAB, NBA): [M-Cl]⁺ ber. für C₁₁H₂₀NO₄, 230.1392; gef. 230.1408. C₁₁H₁₉NO₄ × HCl (265.74): ber. C 49.72, H 7.59, N 5.27; gef. C 49.97, H 7.66, N 5.55.

***trans*-4,4-Dibenzylpiperidin-2,6-dicarbonsäure · HCl (209)****209**

Nach **AAV 6** aus **186** (18.0 mg, 0.0571 mmol) in konz. aq. HCl/1,4-Dioxan (1:1) (3 mL).

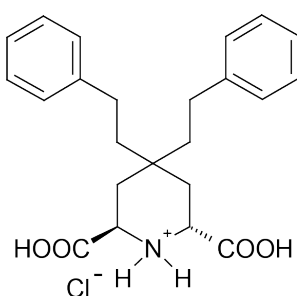
209: 18.5 mg (83%). Farbloser Feststoff, Smp.: 183–187 °C (Zersetzung). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3152, 3059, 3028, 3002, 2932, 2855, 2801, 1730, 1605, 1542, 1495, 1454, 1403, 1286, 1245 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 18.7 °C, TMS): δ = 1.92 (dd, J = 14.6/7.7 Hz, 2 H, NCHCH₂), 2.13 (dd, J = 14.6/4.8 Hz, 2 H, NCHCH₂), 2.71 (d, J = 13.6 Hz, 2 H, CH₂Ph), 2.78 (d, J = 13.6 Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.43 (dd, J = 7.7/4.8 Hz, 2 H, NCHCOOH), 7.13–7.20 (m, 4 H, CH_{Ar,o}), 7.23–7.29 (m, 2 H, CH_{Ar,p}), 7.29–7.38 (m, 4 H, CH_{Ar,m}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, 22.2 °C, TMS): δ = 32.65 (t, 2 C, NCHCH₂), 37.39 (s, 1 C, NCHCH₂C), 44.64 (t, 2 C, CH₂Ph), 52.69 (d, 2 C, NCHCOOH), 128.00 (d, 2 C, CH_{Ar,p}), 129.50 (d, 4 C, CH_{Ar,m}), 132.23 (d, 4 C, CH_{Ar,o}), 137.60 (s, 2 C, C_{Ar}), 171.86 (s, 2 C, COOH) ppm. M (C₂₁H₂₄ClNO₄) = 389.87. MS (FAB, NBA) m/z (%): 354.4 (100, [M-Cl]⁺). HRMS (FAB, NBA): [M-Cl]⁺ ber. für C₂₁H₂₄NO₄, 354.1705; gef. 354.1703.

***cis*-4,4-Dibenzylpiperidin-2,6-dicarbonsäure · HCl (208)****208**

Nach **AAV 6** aus **185** (10.5 mg, 0.0333 mmol) in konz. aq. HCl/1,4-Dioxan (1:1) (3 mL).

208: 11.0 mg (85%). Farbloser Feststoff, Smp.: >252 °C (Zersetzung). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3085, 3061, 3028, 2922, 2855, 2785, 2708, 2552, 2470, 1749, 1601, 1495, 1452, 1311, 1264, 1209 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 24.3 °C, TMS): δ = 1.67 (t, J = 13.9 Hz, 2 H, NCHCH₂), 2.09 (d_{br}, J = 14.3 Hz, 2 H, NCHCH₂), 2.66 (s, 2 H, CH₂Ph), 3.02 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.25 (d_{br}, J = 13.4 Hz, 2 H, NCHCOOH), 6.99–7.06 (m, 2 H, CH_{Ar,o}), 7.17–7.23 (m, 1 H, CH_{Ar,p}), 7.23–7.29 (m, 2 H, CH_{Ar,m}), 7.29–7.35 (m, 3 H, CH_{Ar,o}, CH_{Ar,p}), 7.35–7.42 (m, 2 H, CH_{Ar,m}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD, 21.6 °C): δ = 33.38 (t, 2 C, NCHCH₂), 38.20 (s, 1 C, NCHCH₂C), 42.03 (t, 1 C, CH₂Ph), 46.42 (t, 1 C, CH₂Ph), 54.57 (d, 2 C, NCHCOOH), 127.70 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 127.95 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 129.32 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 129.46 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 132.03 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 132.40 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 137.48 (s, 1 C, C_{Ar}), 138.19 (s, 1 C, C_{Ar}), 171.64 (s, 2 C, COOH) ppm. M (C₂₁H₂₄ClNO₄) = 389.87. MS (FAB, NBA) m/z (%): 354.2 (100, [M-Cl]⁺). HRMS (FAB, NBA): [M-Cl]⁺ ber. für C₂₁H₂₄NO₄, 354.1705; gef. 354.1711.

***trans*-4,4-Bis(2-phenylethyl)piperidin-2,6-dicarbonsäure · HCl (211)**

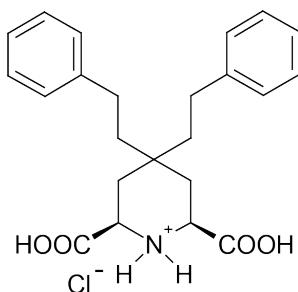


211

Nach **AAV 6** aus **188** (23.8 mg, 0.0693 mmol) in konz. aq. HCl/1,4-Dioxan (1:1) (4 mL).

211: 27.4 mg (95%). Farbloser Feststoff, Smp.: >252 °C (Zersetzung). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3059, 3025, 3002, 2935, 2864, 2640, 2547, 2434, 1740, 1602, 1581, 1495, 1454, 1223 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 23.0 °C, TMS): δ = 1.66–1.80 (m, 4 H, CH₂CH₂Ph), 2.12 (d, J = 6.3 Hz, 4 H, NCHCH₂), 2.58–2.73 (m, 4 H, CH₂CH₂Ph), 4.39 (t, J = 6.3 Hz, 2 H, NCHCOOH), 7.14–7.20 (m, 2 H, CH_{Ar,p}), 7.20–7.24 (m, 4 H, CH_{Ar,o}), 7.24–7.32 (m, 4 H, CH_{Ar,m}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD, 23.9 °C, TMS): δ = 30.39 (t, 2 C, CH₂CH₂Ph), 35.26 (t, 2 C, NCHCH₂), 35.76 (s, 1 C, NCHCH₂C), 39.91 (t, 2 C, CH₂CH₂Ph), 52.75 (d, 2 C, NCHCOOH), 127.09 (d, 2 C, CH_{Ar,p}), 129.38 (d, 4 C, CH_{Ar,o}), 129.63 (d, 4 C, CH_{Ar,m}), 143.22 (s, 2 C, C_{Ar}), 171.63 (s, 2 C, COOH) ppm. M (C₂₃H₂₈ClNO₄) = 417.93. MS (FAB, NBA) m/z (%): 382.1 (100, [M-Cl]⁺). HRMS (FAB, NBA): [M-Cl]⁺ ber. für C₂₃H₂₈NO₄, 382.2018; gef. 382.2018.

***cis*-4,4-Bis(2-phenylethyl)piperidin-2,6-dicarbonsäure · HCl (210)**



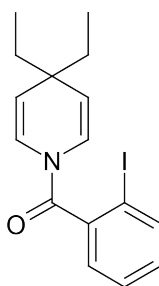
210

Nach **AAV 6** aus **187** (27.9 mg, 0.0812 mmol) in konz. aq. HCl/1,4-Dioxan (1:1) (4 mL).

210: 32.7 mg (96%). Farbloser Feststoff, Smp.: >252 °C (Zersetzung). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3054, 3025, 2935, 2865, 2801, 2594, 2470, 1762, 1601, 1496, 1454, 1385 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 24.6 °C, TMS): δ = 1.67 (t, J = 14.0 Hz, 2 H, NCHCH₂), 1.71–1.77 (m, 2 H, CH₂CH₂Ph), 1.89–1.96 (m, 2 H, CH₂CH₂Ph), 2.30 (d_{br}, J = 14.3 Hz, 2 H, NCHCH₂), 2.57–2.72 (m, 4 H, CH₂CH₂Ph), 4.17 (dd, J = 13.4/2.8 Hz,

2 H, NCHCOOH), 7.13–7.24 (m, 4 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 7.24–7.33 (m, 6 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD , 26.6 °C, TMS): δ = 30.35 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 30.61 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 34.45 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 35.75 (t, 2 C, NCHCH_2), 36.61 (s, 1 C, NCHCH_2C), 43.58 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 54.24 (d, 2 C, CHCOOH), 127.06 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 127.14 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 129.40 (d, 2 C, CH_{Ar}), 129.51 (d, 2 C, CH_{Ar}), 129.60 (d, 2 C, CH_{Ar}), 129.65 (d, 2 C, CH_{Ar}), 143.14 (s, 1 C, C_{Ar}), 143.31 (s, 1 C, C_{Ar}), 170.98 (s, 2 C, COOH) ppm. M ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClNO}_4$) = 417.93. MS (FAB, NBA) m/z (%): 382.1 (100, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$). HRMS (FAB, NBA): $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_4$, 382.2018; gef. 382.2020.

1-(4,4-Diethylpyridin-1(4*H*)-yl)-1-(2-iodphenyl)methanon (215)



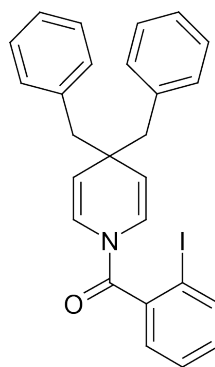
215

Nach **AAV 5** aus **164** (349 mg, 1.19 mmol) und 2-Iodbenzoylchlorid (634 mg, 2.38 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , *n*-Pentan/ EtOAc = 9:1) gereinigt. Zur Darstellung von 2-Iodbenzoylchlorid wurde, in Analogie zu einer Vorschrift von J. Bräckow,²² 2-Iodbenzoesäure (621 mg, 2.50 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) gelöst und mit 6 Tropfen DMF versetzt, bevor Thionylchlorid (1.04 g, 8.75 mmol, 635 μL) bei Raumtemperatur zugetropft wurde. Nach 3 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Säurechlorid ohne Reinigung weiter eingesetzt.

215: 386 mg (88%). Farbloses Öl. DC: R_f = 0.75 (Al_2O_3 , *n*-Pentan/ EtOAc = 9:1). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3056, 2961, 2916, 2874, 2845, 1664, 1624, 1461, 1416, 1375, 1351, 1313 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 21.5 °C, TMS): δ = 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3 H,

CH₂CH₃), 0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.27–1.38 (m, 4 H, CH₂CH₃), 4.43 (dd, $J = 8.5/2.7$ Hz, 1 H, NCHCH), 4.81 (dd, $J = 8.5/2.7$ Hz, 1 H, NCHCH), 6.16 (dd, $J = 8.5/1.7$ Hz, 1 H, NCH), 7.13 (ddd, $J = 8.0/7.6/1.6$ Hz, 1 H, ICCHCH), 7.27 (dd, $J = 7.6/1.6$ Hz, 1 H, COCCH), 7.36–7.50 (m, 2 H, NCH, COCCHCH), 7.86 (dd, $J = 8.0/0.8$ Hz, 1 H, ICCH) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 24.6 °C): $\delta = 9.54$ (q, 1 C, CH₂CH₃), 9.82 (q, 1 C, CH₂CH₃), 34.99 (t, 1 C, CH₂CH₃), 35.21 (t, 1 C, CH₂CH₃), 40.96 (s, 1 C, NCHCHC), 92.68 (s, 1 C, Cl), 114.47 (d, 1 C, NCHCH), 116.76 (d, 1 C, NCHCH), 121.80 (d, 1 C, NCH), 124.36 (d, 1 C, NCH), 128.08 (d, 1 C, COCCH), 128.38 (d, 1 C, COCCHCH), 130.79 (d, 1 C, ICCHCH), 139.27 (d, 1 C, ICCH), 140.77 (s, 1 C, NCOC), 166.31 (s, 1 C, CO) ppm. M (C₁₆H₁₈INO) = 367.23. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 368 (100, [M+H]⁺), 338 (60), 231 (98). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₁₆H₁₈INO, 367.0433; gef. 367.0379. C₁₆H₁₈INO (367.23): ber. C 52.33, H 4.94, N 3.81; gef. C 52.56, H 4.93, N 3.81.

1-(4,4-Dibenzylpyridin-1(4*H*)-yl)-1-(2-iodophenyl)methanon (216)

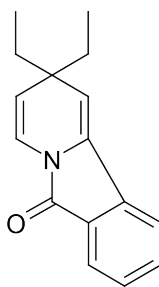


216

Nach **AAV 5** aus **171** (688 mg, 1.65 mmol) und 2-Iodbenzoylchlorid (879 mg, 3.30 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 9:1) gereinigt. Zur Darstellung von 2-Iodbenzoylchlorid wurde, in Analogie zu einer Vorschrift von J. Bräckow,²² 2-Iodbenzoesäure (868 mg, 3.50 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und mit 6 Tropfen DMF versetzt, bevor Thionylchlorid (1.46 g, 12.3 mmol, 889 μ L) bei Raumtemperatur zugetropft wurde. Nach 3 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Säurechlorid ohne Reinigung weiter eingesetzt.

216: 674 mg (83%). Farbloser Feststoff, Smp.: 114 °C. DC: $R_f = 0.27$ (Al_2O_3 , n -Pentan/EtOAc = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3056, 3026, 2913, 2844, 1662, 1625, 1582, 1495, 1417, 1376, 1353, 1314\text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 18.8 °C, TMS): $\delta = 2.72\text{--}2.89$ (m, 4 H, CH_2Ph), 4.66 (dd, $J = 8.5/2.6$ Hz, 1 H, NCHCH), 5.09 (dd, $J = 8.6/2.6$ Hz, 1 H, NCHCH), 5.86 (dd, $J = 8.5/1.7$ Hz, 1 H, NCH), 6.96 (dd, $J = 7.6/1.6$ Hz, 1 H, COCCH), 7.02–7.29 (m, 12 H, NCH, ICCHCH, CH_{Bn}), 7.34 (td, $J = 7.6/1.0$ Hz, 1 H, COCCHCH), 7.75 (dd, $J = 8.0/1.0$ Hz, 1 H, ICCH) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 20.6 °C, TMS): $\delta = 42.35$ (s, 1 C, NCHCHC), 49.28 (t, 1 C, CH_2Ph), 49.48 (t, 1 C, CH_2Ph), 92.91 (s, 1 C, Cl), 113.98 (d, 1 C, NCHCH), 116.46 (d, 1 C, NCHCH), 121.27 (d, 1 C, NCH), 123.83 (d, 1 C, NCH), 126.17 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Bn,p}}$), 126.24 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Bn,p}}$), 127.72 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$), 127.97 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$), 128.17 (d, 2 C, COCCH, COCCHCH), 130.75 (d, 1 C, ICCHCH), 130.80 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$), 130.85 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$), 137.29 (s, 1 C, C_{Bn}), 137.64 (s, 1 C, C_{Bn}), 139.08 (d, 1 C, ICCH), 140.27 (s, 1 C, NCOC), 166.13 (s, 1 C, CO) ppm. M ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{INO}$) = 491.38. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 492 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 400 (57), 231 (36). $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{INO}$ (491.38): ber. C 63.55, H 4.51, N 2.85; gef. C 63.32, H 4.49, N 2.75.

2,2-Diethylpyrido[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-on (219)

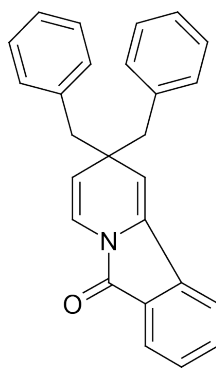


219

Nach **AAV 7** aus **215** (182 mg, 0.497 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (34.1 mg, 0.152 mmol), Et_4NCl (165 mg, 0.998 mmol) und KOAc (149 mg, 1.50 mmol) in CH_3CN (15 mL). Die Reaktionstemperatur betrug 90 °C. Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , n -Pentan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

219: 85 mg (71%). Farbloser Feststoff, Smp.: 95–97 °C. DC: $R_f = 0.65$ (Al_2O_3 , n -Pentan/EtOAc = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3050, 2961, 2918, 2853, 2865, 1706, 1688, 1630, 1413 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 21.7 °C): $\delta = 0.78$ (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 6 H, CH_2CH_3), 1.41–1.53 (m, 4 H, CH_2CH_3), 4.77 (dd, $J = 8.2/2.2 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH), 5.44 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H, NCCH), 7.16 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, NCH), 7.47 (td, $J = 7.5/1.0 \text{ Hz}$, 1 H, COCCHCH), 7.58 (td, $J = 7.5/1.0 \text{ Hz}$, 1 H, COCCCHCH), 7.66 (dt, $J = 7.5/1.0 \text{ Hz}$, 1 H, COCCCH), 7.85 (dt, $J = 7.5/1.0 \text{ Hz}$, 1 H, COCCH) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 23.8 °C): $\delta = 9.56$ (q, 2 C, CH_2CH_3), 35.09 (t, 2 C, CH_2CH_3), 43.27 (s, 1 C, NCHCHC), 111.33 (d, 1 C, NCCH), 114.21 (d, 1 C, NCHCH), 119.67 (d, 2 C, NCH, COCCCH), 123.48 (d, 1 C, COCCH), 129.06 (d, 1 C, COCCHCH), 130.13 (s, 1 C, NCOC), 131.92 (d, 1 C, COCCCHCH), 133.41 (s, 1 C, NCCH), 133.95 (s, 1 C, NCOCC), 162.61 (s, 1 C, CO) ppm. M ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$) = 239.32. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 240 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 210 (28). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$, 239.1310; gef. 239.1315. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$ (239.32): ber. C 80.30, H 7.16, N 5.85; gef. C 80.18, H 7.21, N 5.83.

2,2-Dibenzylpyrido[2,1-*a*]isoindol-6(2*H*)-on (220)

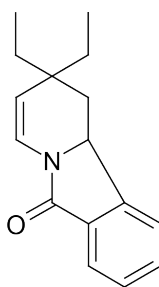


220

Nach **AAV 7** aus **216** (150 mg, 0.305 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (21.9 mg, 0.0974 mmol), Et_4NCl (101 mg, 0.610 mmol) und KOAc (93.6 mg, 0.954 mmol) in CH_3CN (12 mL). Die Reaktionstemperatur betrug 90 °C. Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , n -Pentan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

220: 66.6 mg (60%). Farbloser Feststoff, Smp.: 121–124 °C. DC: R_f = 0.26 (Al_2O_3 , n -Pentan/EtOAc = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3047, 3023, 2917, 2848, 1706, 1686, 1627, 1414 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.3 °C, TMS): δ = 2.90 (d, J = 13.3 Hz, 2 H, CH_2Ph), 2.94 (d, J = 13.3 Hz, 2 H, CH_2Ph), 5.03 (dd, J = 8.2/2.2 Hz, 1 H, NCHCH), 5.66 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, NCCH), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, NCH), 7.08–7.12 (m, 4 H, $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$), 7.12–7.16 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Bn,p}}$), 7.16–7.21 (m, 4 H, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$), 7.44 (td, J = 7.5/0.9 Hz, 1 H, COCCHCH), 7.56 (td, J = 7.5/0.9 Hz, 1 H, COCCCHCH), 7.64 (dt, J = 7.5/0.9 Hz, 1 H, COCCCH), 7.75 (dt, J = 7.5/0.9 Hz, 1 H, COCCH) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 24.0 °C, TMS): δ = 44.15 (s, 1 C, NCHCHC), 48.90 (t, 2 C, CH_2Ph), 110.67 (d, 1 C, NCCH), 113.99 (d, 1 C, NCHCH), 118.90 (d, 1 C, NCH), 119.55 (d, 1 C, COCCCH), 123.48 (d, 1 C, COCCH), 126.43 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,p}}$), 127.87 (d, 4 C, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$), 129.17 (d, 1 C, COCCHCH), 129.89 (s, 1 C, NCOC), 130.49 (d, 4 C, $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$), 131.97 (d, 1 C, COCCCHCH), 132.54 (s, 1 C, NCCH), 133.81 (s, 1 C, NCOCC), 136.94 (s, 2 C, C_{Bn}), 162.32 (s, 1 C, CO) ppm. M ($\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}$) = 363.46. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 364 (81, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 272 (100). HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NO}$, 364.1701; gef. 364.1701.

2,2-Diethyl-1,10b-Dihydropyrido[2,1-a]isoindol-6(2H)-on (225)

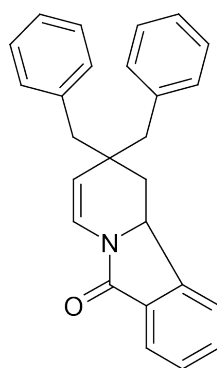


225

Nach **AAV 7** aus **215** (161 mg, 0.439 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (29.5 mg, 0.132 mmol), Et_4NCl (146 mg, 0.878 mmol), KOAc (129 mg, 1.32 mmol) und HCOOH (40.4 mg, 0.878 mmol, 33.1 μL) in CH_3CN (12 mL). Die Reaktionstemperatur betrug 90 °C. Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , n -Pentan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

225: 68.2 mg (64%). Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.37$ (Al_2O_3 , n -Pentan/EtOAc = 9:1). IR (Film): $\tilde{\nu} = 3052, 2964, 2923, 2877, 1702, 1638, 1466, 1405, 1367 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 21.9 °C, TMS): $\delta = 0.80$ (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 0.98 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 1.35 (t, $J = 12.9 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH_2), 1.38–1.49 (m, 2 H, CH_2CH_3), 1.57 (dq, $J = 14.9/7.5 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2CH_3), 1.67 (dq, $J = 14.9/7.5 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2CH_3), 2.15 (ddd, $J = 12.9/3.1/1.5 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH_2), 4.65 (dd, $J = 12.9/3.1 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH_2), 5.02 (dd, $J = 8.2/1.5 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH), 7.04 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH), 7.42–7.52 (m, 2 H, COCCHCH , COCCCH), 7.57 (td, $J = 7.5/0.9 \text{ Hz}$, 1 H, COCCCHCH), 7.87 (d_{br}, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, COCCH) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 21.9 °C): $\delta = 8.08$ (q, 1 C, CH_2CH_3), 8.11 (q, 1 C, CH_2CH_3), 30.85 (t, 1 C, CH_2CH_3), 31.70 (t, 1 C, CH_2CH_3), 36.49 (t, 1 C, NCHCH_2), 37.77 (s, 1 C, NCHCHC), 54.39 (d, 1 C, NCHCH_2), 118.38 (d, 1 C, NCHCH), 120.43 (d, 1 C, NCHCH), 121.79 (d, 1 C, COCCCH), 124.01 (d, 1 C, COCCH), 128.35 (d, 1 C, COCCHCH), 131.86 (d, 1 C, COCCCHCH), 132.43 (s, 1 C, NCOC), 145.31 (s, 1 C, NCOCC), 165.13 (s, 1 C, CO) ppm. M ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$) = 241.33. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 242 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$, 241.1467; gef. 241.1477.

2,2-Dibenzyl-1,10b-Dihydropyrido[2,1-a]isoindol-6(2H)-on (226)

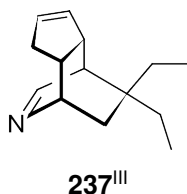


226

Nach **AAV 7** aus **216** (150 mg, 0.305 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20.5 mg, 0.0914 mmol), Et_4NCl (104 mg, 0.628 mmol), KOAc (91.5 mg, 0.933 mmol) und HCOOH (30.5 mg, 0.663 mmol, 25.0 μL) in CH_3CN (12 mL). Die Reaktionstemperatur betrug 90 °C. Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , n -Pentan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

226: 73.2 mg (66%). Farbloser Feststoff, Smp.: 60–62 °C. DC: $R_f = 0.15$ (Al_2O_3 , n -Pentan/EtOAc = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3082, 3058, 3025, 2917, 2850, 1698, 1637, 1407 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 19.4 °C, TMS): $\delta = 1.42$ (t, $J = 13.0 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH_2), 2.23 (ddd, $J = 13.0/3.0/1.5 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH_2), 2.68 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 2.85 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 2.93 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 3.00 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 4.22 (dd, $J = 13.0/3.0 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH_2), 5.10 (dd, $J = 8.2/1.5 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH), 7.02–7.10 (m, 3 H, NCHCH , $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$), 7.13–7.38 (m, 9 H, COCCCH , $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$, $\text{CH}_{\text{Bn,p}}$), 7.42 (t_{br}, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, COCCCHCH), 7.53 (td, $J = 7.5/0.9 \text{ Hz}$, 1 H, COCCCHCH), 7.78 (d_{br}, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, COCCCH) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 19.8 °C): $\delta = 36.25$ (t, 1 C, NCHCH_2), 40.14 (s, 1 C, NCHCHC), 47.18 (t, 1 C, CH_2Ph), 47.57 (t, 1 C, CH_2Ph), 54.14 (d, 1 C, NCHCH_2), 117.14 (d, 1 C, NCHCH), 121.44 (d, 1 C, NCHCH), 121.71 (d, 1 C, COCCCH), 124.00 (d, 1 C, COCCCH), 126.45 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Bn,p}}$), 126.75 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Bn,p}}$), 127.95 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$), 128.22 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$), 128.35 (d, 1 C, COCCCHCH), 130.58 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$), 130.60 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$), 131.91 (d, 1 C, COCCCHCH), 132.18 (s, 1 C, NCOC), 137.06 (s, 1 C, C_{Bn}), 137.49 (s, 1 C, C_{Bn}), 144.95 (s, 1 C, NCOCC), 164.92 (s, 1 C, CO) ppm. $M(\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}) = 365.48$. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 366 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 274 (73). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}$, 365.1780; gef. 365.1783.

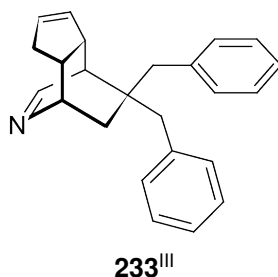
(1*RS*,2*SR*,6*RS*,7*SR*)-10,10-Diethyl-8-azatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-3,8-dien (237)



Nach **AAV 8** aus **164** (393 mg, 1.34 mmol) und Cyclopentadien (442 mg, 6.69 mmol, 501 μL) in einer HCl-Lösung (1.25 M in EtOH, 10 mL). Der Rückstand wurde durch SC (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 97:3$) gereinigt.

237: 216 mg (80%). Hellgelbes Öl. DC: $R_f = 0.24$ (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 97:3$). IR (Film): $\tilde{\nu} = 3047, 2962, 2925, 2877, 1617, 1458, 1441, 1379, 1344 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 21.5°C , TMS): $\delta = 0.73$ (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 0.82 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 1.10 (dq, $J = 14.7/7.4 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2CH_3), 1.15 (dd, $J = 13.2/1.9 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH_2), $1.22\text{--}1.33$ (m, 2 H, CH_2CH_3 , NCHCH_2), 1.40 (dq, $J = 14.7/7.4 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2CH_3), 1.52 (dq, $J = 14.7/7.4 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2CH_3), $2.20\text{--}2.27$ (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), $2.43\text{--}2.53$ (m, 2 H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}$), 2.57 (dd, $J = 4.2/2.6 \text{ Hz}$, 1 H, $\text{N}=\text{CHCH}$), $3.10\text{--}3.24$ (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CHCH}$), $4.16\text{--}4.28$ (m, 1 H, NCHCH_2), $5.36\text{--}5.48$ (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), $5.53\text{--}5.64$ (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 8.22 (d, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 1 H, $\text{N}=\text{CH}$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25.4°C): $\delta = 7.90$ (q, 1 C, CH_2CH_3), 8.31 (q, 1 C, CH_2CH_3), 28.62 (t, 1 C, CH_2CH_3), 30.98 (t, 1 C, CH_2CH_3), 38.39 (t, 2 C, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$, NCHCH_2), 38.73 (d, 1 C, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}$), 39.54 (s, 1 C, $\text{N}=\text{CHCH}$), 44.45 (d, 1 C, $\text{N}=\text{CHCH}$), 45.59 (d, 1 C, $\text{CH}=\text{CHCH}$), 60.44 (d, 1 C, NCHCH_2), 131.91 (d, 1 C, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 132.85 (d, 1 C, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 176.14 (d, 1 C, $\text{N}=\text{CH}$) ppm. M ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}$) = 203.33. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 204 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 138 (35). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}$, 203.1674; gef. 203.1662.

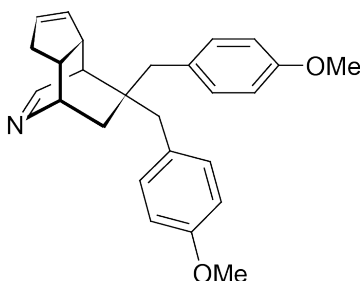
(1*RS*,2*SR*,6*RS*,7*SR*)-10,10-Dibenzyl-8-azatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-3,8-dien (233)



Nach **AAV 8** aus **171** (400 mg, 0.960 mmol) und Cyclopentadien (317 mg, 4.80 mmol, 360 μL) in einer HCl-Lösung (1.25 M in EtOH, 10 mL). Der Rückstand wurde durch SC (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 97:3$) gereinigt.

233: 262 mg (84%). Hellgelbes Öl. DC: $R_f = 0.26$ (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 97:3$). IR (Film): $\tilde{\nu} = 3085, 3057, 3027, 3001, 2927, 2848, 1617, 1602, 1494, 1453 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 23.6°C , TMS): $\delta = 1.65\text{--}1.74$ (m, 2 H, NCHCH_2), 2.23–2.31 (m, 1 H, CH=CHCH_2), 2.44 (d, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 2.47–2.60 (m, 2 H, CH=CHCH_2 , $\text{CH=CHCH}_2\text{CH}$), 2.63 (dd, $J = 4.1/2.5 \text{ Hz}$, 1 H, N=CHCH), 2.70 (d, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 2.81 (d, $J = 14.8 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 3.00 (d, $J = 14.8 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 3.42–3.50 (m, 1 H, CH=CHCH), 4.30 (dd, $J = 4.6/2.3 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH_2), 5.35–5.45 (m, 1 H, CH=CHCH_2), 5.55–5.65 (m, 1 H, CH=CHCH_2), 7.03–7.10 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 7.18–7.22 (m, 1 H, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 7.22–7.37 (m, 7 H, CH_{Ar}), 8.10 (d, $J = 4.1 \text{ Hz}$, 1 H, N=CH) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 20.7°C , TMS): $\delta = 37.97$ (t, 1 C, NCHCH_2), 38.04 (t, 1 C, CH=CHCH_2), 38.97 (d, 1 C, $\text{CH=CHCH}_2\text{CH}$), 41.73 (s, 1 C, N=CHCHC), 43.33 (t, 1 C, CH_2Ph), 44.48 (d, 1 C, N=CHCH), 45.17 (t, 1 C, CH_2Ph), 45.79 (d, 1 C, CH=CHCH), 59.83 (d, 1 C, NCHCH_2), 126.27 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 126.30 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 128.13 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 128.33 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 130.31 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 130.61 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 131.27 (d, 1 C, CH=CHCH_2), 133.02 (d, 1 C, CH=CHCH_2), 138.49 (s, 1 C, C_{Ar}), 138.79 (s, 1 C, C_{Ar}), 175.07 (d, 1 C, N=CH) ppm. $M(\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}) = 327.47$. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 328 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 236 (24). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}$, 327.1987; gef. 327.1944.

(1*RS*,2*SR*,6*RS*,7*SR*)-10,10-Bis(4-methoxybenzyl)-8-azatricyclo-[5.2.2.0^{2,6}]undeca-3,8-dien (234)

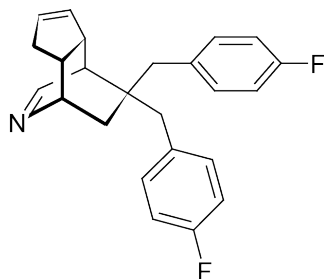


234^{III}

Nach **AAV 8** aus **172** (53.1 mg, 0.111 mmol) und Cyclopentadien (36.7 mg, 0.555 mmol, 41.7 μ L) in einer HCl-Lösung (1.25 M in EtOH, 2 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , *n*-Pentan/ CH_2Cl_2 /MeOH = 70:30:3) gereinigt.

234: 37.4 mg (87%). Hellgelbes Öl. DC: R_f = 0.48 (Al_2O_3 , *n*-Pentan/MeOH = 97:3). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3046, 2999, 2930, 2836, 1612, 1581, 1512, 1463, 1455, 1442 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 17.2 $^\circ\text{C}$, TMS): δ = 1.57–1.76 (m, 2 H, NCHCH_2), 2.21–2.31 (m, 1 H, CH=CHCH_2), 2.37 (d, J = 14.2 Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.44–2.65 (m, 3 H, N=CHCH , CH=CHCH_2 , $\text{CH=CHCH}_2\text{CH}$), 2.60 (d, J = 14.2 Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.74 (d, J = 14.7 Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.91 (d, J = 14.7 Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.41–3.51 (m, 1 H, CH=CHCH), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 4.24–4.36 (m, 1 H, NCHCH_2), 5.37–5.44 (m, 1 H, CH=CHCH_2), 5.57–5.63 (m, 1 H, CH=CHCH_2), 6.76–6.83 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 6.84–6.92 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 6.94–7.02 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 7.16–7.23 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 8.05 (d, J = 4.1 Hz, 1 H, N=CH) ppm. ^{13}C NMR (MHz, CDCl_3 , 18.4 $^\circ\text{C}$, TMS): δ = 37.73 (t, 1 C, NCHCH_2), 38.02 (t, 1 C, CH=CHCH_2), 38.92 (d, 1 C, $\text{CH=CHCH}_2\text{CH}$), 41.92 (s, 1 C, NCHCH_2C), 42.55 (t, 1 C, CH_2Ph), 44.21 (t, 1 C, CH_2Ph), 44.43 (d, 1 C, N=CHCH), 45.80 (d, 1 C, CH=CHCH), 55.15 (q, 1 C, OCH_3), 55.21 (q, 1 C, OCH_3), 59.78 (d, 1 C, NCHCH_2), 113.47 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 113.62 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 130.45 (s, 1 C, C_{Ar}), 130.63 (s, 1 C, C_{Ar}), 131.21 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 131.26 (d, 1 C, CH=CHCH_2), 131.52 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 132.96 (d, 1 C, CH=CHCH_2), 157.96 (s, 1 C, $\text{C}_{\text{Ar,p}}$), 158.05 (s, 1 C, $\text{C}_{\text{Ar,p}}$), 175.22 (d, 1 C, N=CH) ppm. $M(\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_2) = 387.51$. MS (FAB, NBA) m/z (%): 388.1 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 322.2 (5, $[\text{M}-\text{Cp}+\text{H}]^+$), 266.2 (23, $[\text{M}-(1-\text{OCH}_3-4-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4)+\text{H}]^+$), 200.2 (28, $[\text{M}-(1-\text{OCH}_3-4-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4)-\text{Cp}+\text{H}]^+$). HRMS (FAB, NBA): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_2$, 388.2277; gef. 388.2280.

**(1*RS*,2*SR*,6*RS*,7*SR*)-10,10-Bis(4-fluorbenzyl)-8-azatricyclo-
[5.2.2.0^{2,6}]undeca-3,8-dien (235)**



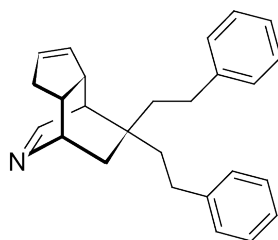
235^{III}

Nach **AAV 8** aus **173** (30.7 mg, 0.0667 mmol) und Cyclopentadien (22.4 mg, 0.339 mmol, 25.4 μ L) in einer HCl-Lösung (1.25 M in EtOH, 2 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , *n*-Pentan/ CH_2Cl_2 /MeOH = 70:30:3) gereinigt.

235: 18.9 mg (77%). Hellgelbes Öl. DC: R_f = 0.60 (Al_2O_3 , *n*-Pentan/MeOH = 97:3). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3048, 3000, 2926, 2853, 1621, 1604, 1509, 1445, 1223 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 23.1 $^\circ\text{C}$, TMS): δ = 1.63–1.72 (m, 2 H, NCHCH_2), 2.23–2.31 (m, 1 H, CH=CHCH_2), 2.39 (d, J = 14.4 Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.48–2.65 (m, 4 H, CH_2Ph , CH=CHCH_2 , N=CHCH , $\text{CH=CHCH}_2\text{CH}$), 2.76 (d, J = 14.9 Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.95 (d, J = 14.9 Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.41–3.48 (m, 1 H, CH=CHCH), 4.30–4.33 (m, 1 H, NCHCH_2), 5.39–5.43 (m, 1 H, CH=CHCH_2), 5.59–5.64 (m, 1 H, CH=CHCH_2), 6.90–7.06 (m, 6 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 7.17–7.23 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 8.07 (d, J = 4.1 Hz, 1 H, N=CH) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 20.4 $^\circ\text{C}$): δ = 37.86 (t, 1 C, NCHCH_2), 38.00 (t, 1 C, CH=CHCH_2), 38.88 (d, 1 C, $\text{CH=CHCH}_2\text{CH}$), 41.69 (s, 1 C, NCHCH_2C), 42.71 (t, 1 C, CH_2Ph), 44.31 (t, 1 C, CH_2Ph), 44.40 (d, 1 C, N=CHCH), 45.79 (d, 1 C, CH=CHCH), 59.69 (d, 1 C, NCHCH_2), 114.99 (d, J_{CF} = 21.0 Hz, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 115.17 (d, J_{CF} = 21.0 Hz, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 130.97 (d, 1 C, CH=CHCH_2), 131.51 (d, J_{CF} = 7.7 Hz, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 131.84 (d, J_{CF} = 7.7 Hz, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 133.23 (d, 1 C, CH=CHCH_2), 133.90 (d, J_{CF} = 3.4 Hz, 1 C, C_{Ar}), 134.12 (d, J_{CF} = 3.4 Hz, 1 C, C_{Ar}), 161.49 (d, J_{CF} = 245.2 Hz, 1 C, $\text{C}_{\text{Ar,p}}$), 161.58 (d, J_{CF} = 245.2 Hz, 1 C, $\text{C}_{\text{Ar,p}}$), 174.83 (d, 1 C, N=CH) ppm. M ($\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}$) = 363.44. MS (FAB, NBA) m/z (%): 364.2 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$),

298.3 (11, $[M-Cp+H]^+$), 254.2 (20, $[M-(1-F-4-CH_3-C_6H_4)+H]^+$), 188.1 (32, $[M-(1-F-4-CH_3-C_6H_4)-Cp+H]^+$). HRMS (FAB, NBA): $[M+H]^+$ ber. für $C_{24}H_{24}F_2N$, 364.1877; gef. 364.1875.

(1*RS*,2*SR*,6*RS*,7*SR*)-10,10-Bis(2-phenylethyl)-8-azatricyclo-[5.2.2.0^{2,6}]undeca-3,8-dien (236)



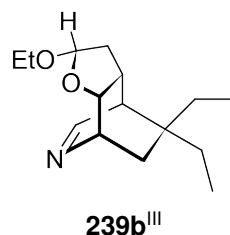
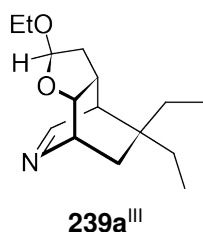
236^{III}

Nach **AAV 8** aus **176** (95.5 mg, 0.214 mmol) und Cyclopentadien (70.7 mg, 1.07 mmol, 80.3 μ L) in einer HCl-Lösung (1.25 M in EtOH, 2.5 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , *n*-Pentan/ CH_2Cl_2 /MeOH = 70:30:3) gereinigt.

236: 64.6 mg (90%). Hellgelbes Öl. DC: R_f = 0.35 (SiO_2 , $CHCl_3$ /MeOH = 97:3). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3057, 3024, 2999, 2927, 2860, 1616, 1602, 1495, 1453 cm^{-1} . 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 22.0 $^{\circ}C$, TMS): δ = 1.30 (dd, J = 13.4/1.7 Hz, 1 H, $NCHCH_2$), 1.44 (ddd, J = 13.9/12.3/4.3 Hz, 1 H, CH_2CH_2Ph), 1.47 (dd, J = 13.4/3.8 Hz, 1 H, $NCHCH_2$), 1.71 (ddd, J = 13.9/12.7/5.5 Hz, 1 H, CH_2CH_2Ph), 1.76–1.91 (m, 2 H, CH_2CH_2Ph), 2.21–2.32 (m, 1 H, $CH=CHCH_2$), 2.46–2.67 (m, 6 H, CH_2CH_2Ph , $CH=CHCH_2$, $CH=CHCH_2CH$), 2.71 (dd, J = 4.2/2.6 Hz, 1 H, $N=CHCH$), 3.25–3.33 (m, 1 H, $CH=CHCH$), 4.27–4.31 (m, 1 H, $NCHCH_2$), 5.40–5.48 (m, 1 H, $CH=CHCH_2$), 5.59–5.65 (m, 1 H, $CH=CHCH_2$), 7.11–7.38 (m, 10 H, CH_{Ar}), 8.25 (d, J = 4.2 Hz, 1 H, $N=CH$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 22.7 $^{\circ}C$, TMS): δ = 30.13 (t, 1 C, CH_2CH_2Ph), 30.51 (t, 1 C, CH_2CH_2Ph), 38.18 (t, 1 C, $CH=CHCH_2$), 38.37 (d, 1 C, $CH=CHCH_2CH$), 38.67 (t, 1 C, $NCHCH_2$), 39.23 (t, 1 C, CH_2CH_2Ph), 39.37 (s, 1 C, $NCHCH_2C$), 41.64 (t, 1 C, CH_2CH_2Ph), 44.66 (d, 1 C, $N=CHCH$), 45.50 (d, 1 C,

CH=CHCH), 60.06 (d, 1 C, NCHCH₂), 125.89 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 126.01 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 128.21 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 128.27 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 128.47 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 128.56 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 131.30 (d, 1 C, CH=CHCH₂), 133.02 (d, 1 C, CH=CHCH₂), 142.27 (s, 1 C, C_{Ar}), 142.32 (s, 1 C, C_{Ar}), 175.55 (d, 1 C, N=CH) ppm. M (C₂₆H₂₉N) = 355.53. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 356 (100, [M+H]⁺), 290 (19, [M-Cp+H]⁺), 250 (18, [M-CH₂CH₂Ph+H]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₆H₂₉N, 355.2300; gef. 235.2310.

(1*SR*,2*RS*,4*RS*,6*RS*,7*RS*)-4-Ethoxy-11,11-diethyl-3-oxa-9-azatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-8-en (239a) und (1*SR*,2*RS*,4*SR*,6*RS*,7*RS*)-4-Ethoxy-11,11-diethyl-3-oxa-9-azatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-8-en (239b)

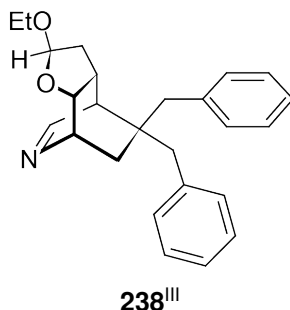


Eine Lösung von **164** (164 mg, 0.560 mmol) und Furan (764 mg, 11.2 mmol, 814 μ L) in einer HCl-Lösung (1.25 M in EtOH, 3 mL) wurde in der Mikrowelle für 2 h auf 60 °C erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, *c* = 1.0 M) abgebrochen und die wässrige Phase anschließend viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan/Aceton = 9:1, dann 8:2) gereinigt.

239: 51.1 mg (36%). Farbloses Öl. DC: *R_f* = 0.34 (Al₂O₃, *n*-Pentan/CH₂Cl₂/MeOH = 90:10:3). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2964, 2939, 2878, 1619, 1458, 1443, 1379, 1346, 1333 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 18.3 °C, TMS): δ = 0.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 0.16 \times 3 H, CCH₂CH₃), 0.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 0.84 \times 3 H, CCH₂CH₃), 0.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CCH₂CH₃), 1.06 (dd, *J* = 13.8/1.5 Hz, 0.16 \times 1 H, NCHCH₂), 1.10 (dd, *J* = 13.8/

1.5 Hz, 0.84×1 H, NCHCH_2), 1.09–1.20 (m, 4 H, OCH_2CH_3 , CCH_2CH_3), 1.25–1.39 (m, 3 H, CCH_2CH_3 , NCHCH_2), 1.41–1.56 (m, 2 H, CCH_2CH_3 , CH_2CHOEt), 1.98 (dd, $J = 12.8/9.1$ Hz, 0.84×1 H, CH_2CHOEt), 2.19 (ddd, $J = 13.1/10.0/5.3$ Hz, 0.16×1 H, CH_2CHOEt), 2.56–2.60 (m, 0.16×1 H, NCHCHC), 2.60–2.67 (m, 0.16×1 H, 0.84×1 H, $\text{CHCH}_2\text{CHOEt}$, NCHCHC), 2.84 (q_{br}, $J = 9.1$ Hz, 0.84×1 H, $\text{CHCH}_2\text{CHOEt}$), 3.39 (dq, $J = 9.6/7.1$ Hz, 1 H, OCH_2CH_3), 3.68 (dq, $J = 9.6/7.1$ Hz, 0.84×1 H, OCH_2CH_3), 3.75 (dq, $J = 9.6/7.1$ Hz, 0.16×1 H, OCH_2CH_3), 4.17 (dd, $J = 8.7/2.1$ Hz, 0.16×1 H, CHOCHOEt), 4.27 (dd, $J = 8.7/2.1$ Hz, 0.84×1 H, CHOCHOEt), 4.45–4.53 (m, 1 H, NCHCH_2), 4.93 (t, $J = 5.3$ Hz, 0.16×1 H, CHOEt), 5.01 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.84×1 H, CHOEt), 8.40 (d_{br}, $J = 4.2$ Hz, 0.84×1 H, NCHCHC), 8.45 (d_{br}, $J = 4.2$ Hz, 0.16×1 H, NCHCHC) ppm. Diastereomenverhältnis: **239a/239b** = 84:16. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 19.7 °C, TMS): δ = 7.87 (q, 1 C, CCH_2CH_3 , HI), 7.89 (q, 1 C, CCH_2CH_3 , NI), 8.04 (q, 1 C, CCH_2CH_3 , HI), 8.13 (q, 1 C, CCH_2CH_3 , NI), 15.06 (q, 1 C, OCH_2CH_3 , NI), 15.19 (q, 1 C, OCH_2CH_3 , HI), 27.94 (t, 1 C, CCH_2CH_3 , NI), 28.03 (t, 1 C, CCH_2CH_3 , HI), 30.27 (t, 1 C, CCH_2CH_3 , NI), 30.44 (t, 1 C, CCH_2CH_3 , HI), 34.54 (d, 1 C, $\text{CHCH}_2\text{CHOEt}$, NI), 34.74 (t, 1 C, NCHCH_2 , NI), 34.85 (d, 1 C, $\text{CHCH}_2\text{CHOEt}$, HI), 34.90 (t, 1 C, NCHCH_2 , HI), 36.81 (t, 1 C, CH_2CHOEt , NI), 37.27 (t, 1 C, CH_2CHOEt , HI), 38.97 (s, 1 C, NCHCHC , HI), 39.03 (s, 1 C, NCHCHC , NI), 44.25 (d, 1 C, NCHCHC , HI), 44.49 (d, 1 C, NCHCHC , NI), 58.29 (d, 1 C, NCHCH_2 , HI), 58.65 (d, 1 C, NCHCH_2 , NI), 62.28 (t, 1 C, OCH_2CH_3 , HI), 63.60 (t, 1 C, OCH_2CH_3 , NI), 79.54 (d, 1 C, CHOCHOEt , HI), 80.05 (d, 1 C, CHOCHOEt , NI), 102.93 (d, 1 C, CHOEt , HI), 103.66 (d, 1 C, CHOEt , NI), 174.50 (d, 1 C, NCHCHC , NI), 175.16 (d, 1 C, NCHCHC , HI) ppm. M ($\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_2$) = 251.37. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 252 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_2$, 251.1885; gef. 251.1890.

(1*SR*,2*RS*,4*RS*,6*RS*,7*RS*)-11,11-Dibenzyl-4-ethoxy-3-oxa-9-azatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-8-en (238)

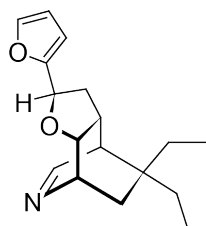
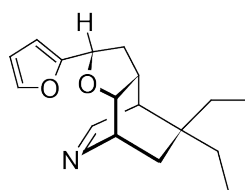


Eine Lösung von **171** (250 mg, 0.599 mmol) und Furan (816 mg, 12.0 mmol, 872 μ L) in einer HCl-Lösung (1.25 M in EtOH, 4.5 mL) wurde in der Mikrowelle für 2 h auf 60 °C erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, $c = 1.0$ M) abgebrochen und die wässrige Phase anschließend viermal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC (Al_2O_3 , Gradient n -Pentan/Aceton = 9:1, dann 8:2) gereinigt.

238: 48.8 mg (22%). Farbloser Feststoff, Smp.: 125–128 °C. DC: $R_f = 0.32$ (Al_2O_3 , n -Pentan/Aceton = 75:25). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3083, 3059, 3027, 3002, 2972, 2928, 2879, 1617, 1492, 1452 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 24.6 °C, TMS): $\delta = 1.17$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.50 (ddd, $J = 13.0/8.8/4.8$ Hz, 1 H, CH_2CHOEt), 1.63 (dd, $J = 13.9/1.4$ Hz, 1 H, NCHCH_2), 1.73 (dd, $J = 13.9/4.4$ Hz, 1 H, NCHCH_2), 2.00 (dd, $J = 13.0/9.1$ Hz, 1 H, CH_2CHOEt), 2.47 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.69 (dd, $J = 4.0/2.6$ Hz, 1 H, NCHCHC), 2.75 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.76 (d, $J = 14.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.95 (d, $J = 14.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.12 (q_{br}, $J = 8.9$ Hz, 1 H, $\text{CHCH}_2\text{CHOEt}$), 3.40 (dq, $J = 9.8/7.1$ Hz, 1 H, CH_2CH_3), 3.69 (dq, $J = 9.8/7.1$ Hz, 1 H, CH_2CH_3), 4.37 (dd, $J = 8.7/2.1$ Hz, 1 H, CHOCHOEt), 4.57–4.61 (m, 1 H, NCHCH_2), 5.02 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H, CHOEt), 7.06–7.13 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 7.19–7.30 (m, 6 H, CH_{Ar}), 7.30–7.36 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 8.34 (dd, $J = 4.0/0.8$ Hz, 1 H, NCHCHC) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 23.9 °C): $\delta = 15.14$ (q, 1 C, CH_2CH_3), 34.87 (t, 1 C,

NCHCH₂), 35.55 (d, 1 C, CHCH₂CHOEt), 37.25 (t, 1 C, CH₂CHOEt), 41.81 (s, 1 C, NCHCHC), 42.86 (t, 1 C, CH₂Ph), 44.61 (t, 1 C, CH₂Ph), 44.87 (d, 1 C, NCHCHC), 57.75 (d, 1 C, NCHCH₂), 62.44 (t, 1 C, CH₂CH₃), 79.63 (d, 1 C, CHOCHOEt), 102.93 (d, 1 C, CHOEt), 126.53 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 126.68 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 128.42 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 128.45 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 130.24 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 130.49 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 137.99 (s, 2 C, C_{Ar}), 175.18 (d, 1 C, NCHCHC) ppm. M (C₂₅H₂₉NO₂) = 375.52. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 376 (100, [M+H]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₅H₂₉NO₂, 375.2198; gef. 375.2190.

(1*SR*,2*RS*,4*RS*,6*RS*,7*RS*)-11,11-Diethyl-4-furan-2-yl-3-oxa-9-azatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-8-en (244a) und
(1*SR*,2*RS*,4*SR*,6*RS*,7*RS*)-11,11-Diethyl-4-furan-2-yl-3-oxa-9-azatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-8-en (244b)

244a^{III}244b^{III}

Eine Lösung von **164** (454 mg, 1.55 mmol) und Furan (2.11 g, 31.0 mmol, 2.25 mL) in einer HCl-Lösung (4.0 M in Dioxan, 8 mL) wurde in der Mikrowelle für 1 h auf 60 °C erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, *c* = 1.0 M) abgebrochen und die wässrige Phase viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan/Aceton = 9:1, dann 8:2) gereinigt.

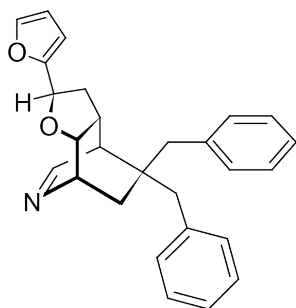
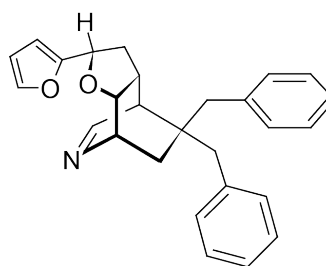
244a: 34.8 mg (8%). Farbloses Öl. DC: *R*_f = 0.15 (Al₂O₃, *n*-Pentan/Aceton = 75:25). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3113, 2962, 2939, 2876, 1619, 1504, 1458, 1380, 1350 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 23.1 °C, TMS): δ = 0.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.08 (dd, *J* = 13.7/1.5 Hz, 1 H, NCHCH₂), 1.16 (dq, *J* = 14.7/7.4 Hz, 1 H, CH₂CH₃), 1.22–1.33 (m, 2 H, CH₂CH₃), 1.35 (dd, *J* = 13.7/4.4 Hz,

1 H, NCHCH₂), 1.47 (dq, $J = 14.7/7.4$ Hz, 1 H, CH₂CH₃), 1.70–1.78 (m, 1 H, CH₂CHO), 2.18 (ddd, $J = 12.4/8.7/4.9$ Hz, 1 H, CH₂CHO), 2.66 (dd, $J = 4.1/2.7$ Hz, 1 H, NCHCHC), 2.72–2.81 (m, 1 H, CHCH₂CHO), 4.20 (dd, $J = 9.1/2.1$ Hz, 1 H, NCHCHO), 4.51–4.56 (m, 1 H, NCHCH₂), 4.59 (dd, $J = 11.2/4.9$ Hz, 1 H, CH₂CHO), 6.24–6.28 (m, 2 H, OCHCCH, OCHCCHCH), 7.33 (dd, $J = 1.7/0.8$ Hz, 1 H, OCHCOCH), 8.47 (dd, $J = 4.1/0.9$ Hz, 1 H, NCHCHC) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 20.2 °C, TMS): $\delta = 7.92$ (q, 1 C, CH₂CH₃), 8.12 (q, 1 C, CH₂CH₃), 28.11 (t, 1 C, CH₂CH₃), 30.41 (t, 1 C, CH₂CH₃), 34.94 (t, 1 C, NCHCH₂), 35.51 (t, 1 C, CH₂CHO), 37.41 (d, 1 C, CHCH₂CHO), 38.98 (s, 1 C, NCHCHC), 44.10 (d, 1 C, NCHCHC), 58.39 (d, 1 C, NCHCH₂), 72.96 (d, 1 C, CH₂CHO), 80.71 (d, 1 C, NCHCHO), 107.70 (d, 1 C, OCHCCH), 110.07 (d, 1 C, OCHCCHCH), 142.46 (d, 1 C, OCHCCHCHCH), 152.37 (s, 1 C, OCHC), 174.69 (d, 1 C, NCHCHC) ppm. M (C₁₇H₂₃NO₂) = 273.38. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 274 (100, [M+H]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₁₇H₂₃NO₂, 273.1729; gef. 273.1735.

244b: 38.1 mg (9%). Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.10$ (Al₂O₃, *n*-Pentan/Aceton = 75:25). IR (Film): $\tilde{\nu} = 3113, 2962, 2939, 2877, 1617, 1504, 1457, 1380, 1354$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 23.0 °C, TMS): $\delta = 0.75$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.11 (dd, $J = 13.6/1.4$ Hz, 1 H, NCHCH₂), 1.15 (dq, $J = 14.7/7.4$ Hz, 1 H, CH₂CH₃), 1.23–1.40 (m, 3 H, CH₂CH₃, NCHCH₂), 1.48 (dq, $J = 14.7/7.4$, 1 H, CH₂CH₃), 1.86 (dt, $J = 13.1/7.5$ Hz, 1 H, CH₂CHO), 2.30 (ddd, $J = 13.1/9.7/3.8$ Hz, 1 H, CH₂CHO), 2.69 (dd_{br}, $J = 4.1/2.8$ Hz, 1 H, NCHCHC), 2.85–2.95 (m, 1 H, CHCH₂CHO), 4.34 (dd, $J = 8.6/2.0$ Hz, 1 H, NCHCHO), 4.50–4.56 (m, 1 H, NCHCH₂), 4.99 (dd, $J = 7.5/3.8$ Hz, 1 H, CH₂CHO), 6.17–6.20 (m, 1 H, OCHCCH), 6.29 (dd, $J = 3.2/1.8$ Hz, 1 H, OCHCCHCH), 7.34 (dd, $J = 1.8/0.7$ Hz, 1 H, OCHCCHCHCH), 8.50 (d_{br}, $J = 4.1$ Hz, 1 H, NCHCHC) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 20.2 °C, TMS): $\delta = 7.90$ (q, 1 C, CH₂CH₃), 8.14 (q, 1 C, CH₂CH₃), 28.08 (t, 1 C, CH₂CH₃), 30.40 (t, 1 C, CH₂CH₃), 35.00 (t, 1 C, NCHCH₂), 35.12 (t, 1 C, CH₂CHO), 37.05 (d, 1 C, CHCH₂CHO), 38.96 (s, 1 C, NCHCHC), 44.91 (d, 1 C, NCHCHC), 59.46 (d, 1 C, NCHCH₂), 73.68 (d, 1 C, CH₂CHO), 80.87 (d, 1 C, NCHCHO), 106.62 (d, 1 C, OCHCCH), 110.05 (d, 1 C, OCHCCHCH), 142.17 (d,

1 C, OCHCCHCHCH), 155.04 (s, 1 C, OCHC), 175.51 (d, 1 C, NCHCHC) ppm. $M(C_{17}H_{23}NO_2) = 273.38$. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 274 (100, $[M+H]^+$). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $C_{17}H_{23}NO_2$, 273.1729; gef. 273.1725.

(1*SR*,2*RS*,4*RS*,6*RS*,7*RS*)-11,11-Dibenzyl-4-furan-2-yl-3-oxa-9-azatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-8-en (242a) und
(1*SR*,2*RS*,4*SR*,6*RS*,7*RS*)-11,11-Dibenzyl-4-furan-2-yl-3-oxa-9-azatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-8-en (242b)

242a^{III}242b^{III}

Eine Lösung von **171** (387 mg, 0.928 mmol) und Furan (1.26 g, 18.6 mmol, 1.35 mL) in einer HCl-Lösung (4.0 M in Dioxan, 8 mL) wurde in der Mikrowelle für 1 h auf 60 °C erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, $c = 1.0$ M) abgebrochen und die wässrige Phase anschließend viermal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Trocknen über $MgSO_4$ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC (Al_2O_3 , Gradient n -Pentan/Aceton = 9:1, dann 8:2) gereinigt.

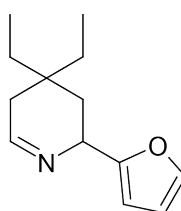
242a: 23.3 mg (6%). Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.45$ (Al_2O_3 , n -Pentan/Aceton = 75:25). IR (Film): $\tilde{\nu} = 3054, 3027, 2939, 2867, 1619, 1602, 1495, 1453\text{ cm}^{-1}$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 20.3 °C, TMS): $\delta = 1.65$ (dd, $J = 13.7/1.4$ Hz, 1 H, NCHCH₂), 1.71–1.80 (m, 2 H, NCHCH₂, CH₂CHO), 2.20 (ddd, $J = 12.4/8.7/4.9$ Hz, 1 H, CH₂CHO), 2.49 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 2.71–2.76 (m, 2 H, CH₂Ph, NCHCHC), 2.78 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 2.94 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 2.99–3.08 (m, 1 H,

$CHCH_2CHO$), 4.30 (dd, $J = 9.0/2.1$ Hz, 1 H, $NCHCHO$), 4.63 (dd, $J = 11.2/4.9$ Hz, 1 H, CH_2CHO), 4.65–4.68 (m, 1 H, $NCHCH_2$), 6.25–6.27 (m, 1 H, $OCHCCH$), 6.28 (dd, $J = 3.2/1.8$ Hz, 1 H, $OCHCCHCH$), 7.07–7.13 (m, 2 H, $CH_{Ar,o}$), 7.19–7.38 (m, 9 H, CH_{Ar} , $OCHCCHCHCH$), 8.48 (d_{br}, $J = 4.0$ Hz, 1 H, $NCHCHC$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 20.3 °C, TMS): $\delta = 35.06$ (t, 1 C, $NCHCH_2$), 35.50 (t, 1 C, CH_2CHO), 37.84 (d, 1 C, $CHCH_2CHO$), 41.17 (s, 1 C, $NCHCHC$), 42.67 (t, 1 C, CH_2Ph), 44.61 (d, 1 C, $NCHCHC$), 44.65 (t, 1 C, CH_2Ph), 58.18 (d, 1 C, $NCHCH_2$), 73.04 (d, 1 C, CH_2CHO), 81.00 (d, 1 C, $NCHCHO$), 107.78 (d, 1 C, $OCHCCH$), 110.11 (d, 1 C, $OCHCCHCH$), 126.48 (d, 2 C, $CH_{Ar,p}$), 128.26 (d, 2 C, $CH_{Ar,m}$), 128.48 (d, 2 C, $CH_{Ar,m}$), 130.19 (d, 2 C, $CH_{Ar,o}$), 130.50 (d, 2 C, $CH_{Ar,o}$), 138.22 (s, 1 C, C_{Ar}), 138.35 (s, 1 C, C_{Ar}), 142.53 (d, 1 C, $OCHCCHCHCH$), 152.19 (s, 1 C, $OCHC$), 174.07 (d, 1 C, $NCHCHC$) ppm. M ($C_{27}H_{27}NO_2$) = 397.52. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 398 (100, $[M+H]^+$). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $C_{27}H_{27}NO_2$, 397.2042; gef. 307.2051.

242b: 16.3 mg (4%). Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.50$ (Al_2O_3 , n -Pentan/Aceton = 75:25). IR (Film): $\tilde{\nu} = 3060, 3028, 2937, 2862, 1616, 1599, 1495, 1454$ cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 17.3 °C, TMS): $\delta = 1.65$ (dd, $J = 13.9/1.6$ Hz, 1 H, $NCHCH_2$), 1.71 (dd, $J = 13.9/4.4$ Hz, 1 H, $NCHCH_2$), 1.85 (dt, $J = 12.9/7.5$ Hz, 1 H, CH_2CHO), 2.30 (ddd, $J = 12.9/9.6/3.7$ Hz, 1 H, CH_2CHO), 2.47 (d, $J = 14.2$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.72–2.80 (m, 3 H, CH_2Ph , $NCHCHC$), 2.96 (d, $J = 14.9$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.14–3.22 (m, 1 H, $CHCH_2CHO$), 4.42 (dd, $J = 8.6/2.0$ Hz, $NCHCHO$), 4.59–4.69 (m, 1 H, $NCHCH_2$), 5.00 (dd, $J = 7.5/3.7$ Hz, 1 H, CH_2CHO), 6.17–6.20 (m, 1 H, $OCHCCH$), 6.29 (dd, $J = 3.2/1.9$ Hz, 1 H, $OCHCCHCH$), 7.07–7.12 (m, 2 H, $CH_{Ar,o}$), 7.20–7.38 (m, 9 H, CH_{Ar} , $OCHCCHCHCH$), 8.44 (d_{br}, $J = 4.0$ Hz, 1 H, $NCHCHC$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 21.0 °C, TMS): $\delta = 35.02$ (t, 1 C, $NCHCH_2$ oder CH_2CHO), 35.07 (t, 1 C, $NCHCH_2$ oder CH_2CHO), 37.58 (d, 1 C, $CHCH_2CHO$), 41.22 (s, 1 C, $NCHCHC$), 42.90 (t, 1 C, CH_2Ph), 44.72 (t, 1 C, CH_2Ph), 45.40 (d, 1 C, $NCHCHC$), 59.23 (d, 1 C, $NCHCH_2$), 73.71 (d, 1 C, CH_2CHO), 81.11 (d, 1 C, $NCHCHO$), 106.78 (d, 1 C, $OCHCCH$), 110.09 (d, 1 C, $OCHCCHCH$), 126.47 (d, 1 C, $CH_{Ar,p}$), 126.50 (d, 1 C, $CH_{Ar,p}$), 128.27 (d, 2 C, $CH_{Ar,m}$), 128.47 (d, 2 C, $CH_{Ar,m}$),

130.21 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 130.51 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 138.21 (s, 1 C, C_{Ar}), 138.33 (s, 1 C, C_{Ar}), 142.25 (d, 1 C, OCHCCHCHCH), 154.87 (s, 1 C, OCHC), 174.76 (d, 1 C, NCHCHC) ppm. M (C₂₇H₂₇NO₂) = 397.52. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 398 (100, [M+H]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₇H₂₇NO₂, 397.2042; gef. 307.2039.

4,4-Diethyl-2-furan-2-yl-2,3,4,5-tetrahydropyridin (241)



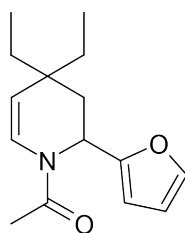
241

Eine Lösung von **164** (454 mg, 1.55 mmol) und Furan (2.11 g, 31.0 mmol, 2.25 mL) in einer HCl-Lösung (4.0 M in Dioxan, 8 mL) wurde in der Mikrowelle für 1 h auf 60 °C erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, *c* = 1.0 M) abgebrochen und die wässrige Phase anschließend viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in Et₂O gelöst und mit einer HCl-Lösung (2.0 M in Et₂O) versetzt. Der ausfallende Feststoff wurde im Vakuum getrocknet und vorsichtig mit kaltem *n*-Pentan gewaschen. Anschließend wurde der Rückstand in CH₂Cl₂ gelöst und mit Phosphatpuffer (pH 7, *c* = 1.0 M) neutralisiert. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/Aceton = 9:1) gereinigt.

241: 89.9 mg (28%). Farbloses Öl. DC: *R*_f = 0.38 (Al₂O₃, *n*-Pentan/Aceton = 9:1). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3113, 2965, 2941, 2879, 1656, 1505, 1459, 1381 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22.7 °C, TMS): δ = 0.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.21–1.43 (m, 4 H, CH₂CH₃), 1.47 (dd, *J* = 13.5/11.9 Hz, 1 H, NCHCH₂), 1.91 (ddd_{br}, *J* = 13.5/4.4/2.0 Hz, 1 H, NCHCH₂), 1.98 (ddd, *J* =

18.8/3.6/1.5 Hz, 1 H, N=CHCH₂), 2.05 (ddd, $J = 18.8/5.2/2.4$ Hz, 1 H, N=CHCH₂), 4.54–4.63 (m, 1 H, NCHCO), 6.18–6.21 (m, 1 H, NCHCCH), 6.33 (dd, $J = 3.1/1.8$ Hz, 1 H, NCHCCHCH), 7.38 (dd, $J = 1.8/0.8$ Hz, 1 H, NCHCOCH), 7.87–7.91 (m, 1 H, N=CH) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 21.4 °C, TMS): $\delta = 7.02$ (q, 1 C, CH₂CH₃), 7.39 (q, 1 C, CH₂CH₃), 26.67 (t, 1 C, CH₂CH₃), 31.50 (t, 1 C, CH₂CH₃), 32.31 (s, 1 C, NCHCH₂C), 35.35 (t, 1 C, NCHCH₂), 39.73 (t, 1 C, N=CHCH₂), 54.06 (d, 1 C, NCHCO), 104.78 (d, 1 C, NCHCCH), 110.08 (d, 1 C, NCHCCHCH), 141.51 (d, 1 C, NCHCOCH), 157.37 (s, 1 C, NCHCO), 163.49 (d, 1 C, N=CH) ppm. M (C₁₃H₁₉NO) = 205.30. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 206 (100, [M+H]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₁₃H₁₉NO, 205.1467; gef. 205.1431.

1-(4,4-Diethyl-2-(furan-2-yl)-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)-ethanon (245)



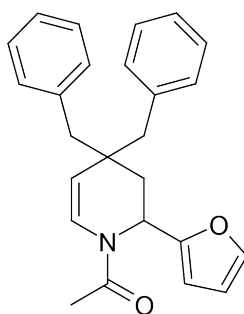
245

Nach **AAV 5** aus **241** (16.4 mg, 0.0799 mmol) und Acetylchlorid (12.5 mg, 0.160 mmol, 11.4 μ L) in CH₂Cl₂ (2 mL). Die Reaktionszeit betrug 3 h. Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

245: 16.0 mg (81%). Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.30$ (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 9:1). IR (Film): $\tilde{\nu} = 3116, 2965, 2938, 2879, 1673, 1644, 1505, 1408, 1377, 1341, 1334$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄, 100.0 °C, TMS): $\delta = 0.64$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.74–0.96 (m, 2 H, CH₂CH₃), 1.19–1.41 (m, 2 H, CH₂CH₃), 1.80 (dd_{br}, $J = 14.0/5.6$ Hz, 1 H, NCHCH₂), 2.12 (s, 3H, COCH₃), 2.27 (d_{br}, $J = 14.0$ Hz, 1 H, NCHCH₂), 4.80 (d_{br}, $J = 8.6$ Hz, 1 H, NCHCH), 5.10–5.58 (m, 1 H,

NCHCO), 5.88 (s_{br}, 1 H, NCHCCH), 6.25 (s_{br}, 1 H, NCHCCHCH), 6.55–7.04 (m, 1 H, NCHCH), 7.30 (s_{br}, 1 H, NCHCOCH) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, C₂D₂Cl₄, 120.0 °C, TMS): δ = 7.36 (q, 1 C, CH₂CH₃), 7.87 (q, 1 C, CH₂CH₃), 21.12 (q, 1 C, COCH₃), 29.92 (t, 1 C, CH₂CH₃), 31.21 (t, 1 C, CH₂CH₃), 34.64 (t, 1 C, NCHCH₂), 34.90 (s, 1 C, NCHCHC), 48.74 (d, 1 C, NCHCH₂), 105.32 (d, 1 C, NCHCCH), 110.53 (d, 1 C, NCHCCHCH), 116.83 (d, 1 C, NCHCH), 122.47 (d, 1 C, NCHCH), 141.14 (d, 1 C, NCHCOCH), 154.23 (s, 1 C, NCHCO), 167.95 (s, 1 C, COCH₃) ppm. M (C₁₅H₂₁NO₂) = 247.34. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 248 (100, [M+H]⁺), 218 (11), 180 (30). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₁₅H₂₁NO₂, 247.1572; gef. 247.1580.

1-(4,4-Dibenzyl-2-(furan-2-yl)-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)-ethanon (243)



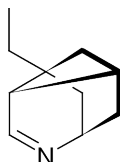
243

Eine Lösung von **171** (101 mg, 241 μmol) und Furan (328 mg, 4.82 mmol, 351 μL) in einer HCl-Lösung (4.0 M in Dioxan, 2 mL) wurde in der Mikrowelle für 1 h auf 60 °C erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, *c* = 1.0 M) abgebrochen und die wässrige Phase anschließend viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in Et₂O gelöst und mit einer HCl-Lösung (2.0 M in Et₂O) versetzt. Der ausfallende Feststoff wurde im Vakuum getrocknet und vorsichtig mit kaltem *n*-Pentan gewaschen. Anschließend wurde der Rückstand in CH₂Cl₂ gelöst und mit Phosphatpuffer (pH 7, *c* = 1.0 M) neutralisiert. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel

im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in CH_2Cl_2 (4 mL) gelöst, mit Acetylchlorid (37.8 mg, 0.482 mmol, 34.4 μL) versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC (Al_2O_3 , *n*-Pentan/Aceton = 9:1) gereinigt.

243: 31.6 mg (35%). Farbloser Feststoff, Smp.: 74–76 °C. DC: R_f = 0.22 (Al_2O_3 , *n*-Pentan/Aceton = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3118, 3083, 3059, 3028, 2945, 2933, 2908, 2849, 1670, 1642, 1600, 1495, 1453, 1444, 1417, 1380, 1348, 1333 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 120.0 °C, TMS): δ = 1.96–2.06 (m, 1 H, NCHCH_2), 2.00 (s, 3 H, COCH_3), 2.18–2.27 (m, 2 H, NCHCH_2 , CH_2Ph), 2.37 (d, J = 13.7 Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.54 (d, J = 13.7 Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.65 (d, J = 13.7 Hz, 1 H, CH_2Ph), 4.77 (d_{br} , J = 8.3 Hz, 1 H, NCHCH), 5.29–5.39 (m, 1 H, NCHCH_2), 5.97–6.03 (m, 1 H, NCHCCH), 6.26–6.31 (m, 1 H, NCHCCHCH), 6.84 (d_{br} , J = 8.3 Hz, 1 H, NCHCH), 6.99–7.08 (m, 4 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 7.10–7.26 (m, 6 H, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 7.34 (s_{br} , 1 H, NCHCOCH) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 120.0 °C, TMS): δ = 20.99 (q, 1 C, COCH_3), 34.93 (t, 1 C, NCHCH_2), 37.18 (s, 1 C, NCHCHC), 45.75 (t, 1 C, CH_2Ph), 46.23 (t, 1 C, CH_2Ph), 48.48 (d, 1 C, NCHCH_2), 105.91 (d, 1 C, NCHCCH), 110.68 (d, 1 C, NCHCCHCH), 115.35 (d, 1 C, NCHCH), 123.56 (d, 1 C, NCHCH), 126.28 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 127.83 (d, 4 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 130.65 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 130.91 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 137.94 (s, 2 C, C_{Ar}), 141.35 (d, 1 C, NCHCOCH), 154.11 (s, 1 C, NCHCO), 167.87 (s, 1 C, COCH_3) ppm. M ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_2$) = 371.48. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 372 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 304 (13), 280 (29). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_2$, 371.1885; gef. 371.1903.

(1*SR*,2*RS*,5*SR*,7*SR*)-1-Ethyl-4-azatricyclo[3.3.1.0^{2,7}]non-3-en (246)

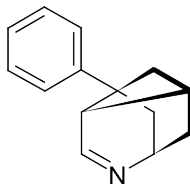


246^{III}

Nach **AAV 9** aus **165** (108 mg, 0.355 mmol) in einer HCl-Lösung (1.25 M in EtOH, 3 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/CH₂Cl₂/MeOH = 90:10:2) gereinigt.

246: 50.6 mg (95%). Farbloses Öl. DC: R_f = 0.69 (Al₂O₃, *n*-Pentan/CH₂Cl₂/MeOH = 90:10:3). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2958, 2935, 2876, 2854, 1613, 1462, 1442, 1378, 1346, 1334, 1269 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 24.2 °C, TMS): δ = 0.70 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.92 (ddd, J = 12.4/4.5/2.1 Hz, 1 H, NCHCH₂C), 1.01–1.08 (m, 1 H, NCHCH₂CH), 1.13–1.23 (m, 2 H, CH₂CH₃, NCHCH₂CHCH₂), 1.30 (dq, J = 14.9/7.5 Hz, 1 H, CH₂CH₃), 1.60–1.68 (m, 2 H, NCHCH₂C, NCHCH₂CH), 1.99 (ddt, J = 8.9/6.6/2.1 Hz, 1 H, NCHCH₂CHCH₂), 2.06–2.13 (m, 1 H, NCHCH₂CH), 2.84–2.90 (m, 1 H, NCHCH), 4.52–4.57 (m, 1 H, NCHCH₂), 8.10 (d, 1 H, NCHCH) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 22.8 °C): δ = 8.49 (q, 1 C, CH₂CH₃), 27.26 (d, 1 C, NCHCH₂CH), 31.08 (t, 1 C, NCHCH₂CH), 32.65 (t, 1 C, CH₂CH₃), 36.10 (t, 1 C, NCHCH₂C), 41.24 (t, 1 C, NCHCH₂CHCH₂), 42.44 (d, 1 C, NCHCH), 43.07 (s, 1 C, NCHCHC), 55.69 (d, 1 C, NCHCH₂), 167.18 (d, 1 C, NCHCH) ppm. M (C₁₀H₁₅N) = 149.24. MS (ESI+) m/z (%): 150.1 (100, [M+H]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₁₀H₁₅N, 149.1204; gef. 149.1203.

(1*RS*,2*RS*,5*SR*,7*SR*)-1-Phenyl-4-azatricyclo[3.3.1.0^{2,7}]non-3-en (247)

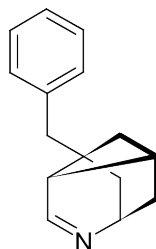


247^{III}

Nach **AAV 9** aus **166** (136 mg, 0.383 mmol) in einer HCl-Lösung (1.25 M in EtOH, 4 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/CH₂Cl₂/MeOH = 90:10:2) gereinigt.

247: 47.5 mg (63%). Farbloses Öl. DC: R_f = (Al₂O₃, *n*-Pentan/CH₂Cl₂/MeOH = 90:10:2). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3082, 3059, 3026, 2994, 2936, 2863, 1608, 1494, 1446, 1343, 1333 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 19.9 °C, TMS): δ = 1.14–1.21 (m, 1 H, NCHCH₂CH), 1.24 (ddd, J = 12.7/4.4/2.1 Hz, 1 H, NCHCH₂C), 1.61 (d, J = 9.1 Hz, 1 H, NCHCH₂CHCH₂), 1.79 (dd, J = 12.7/3.1 Hz, 1 H, NCHCH₂CH), 2.02 (dd, J = 12.7/2.9 Hz, 1 H, NCHCH₂C), 2.20–2.26 (m, 1 H, NCHCH₂CH), 2.54 (ddt, J = 9.1/6.9/2.1 Hz, 1 H, NCHCH₂CHCH₂), 3.27–3.32 (m, 1 H, NCHCH), 4.62–4.68 (m, 1 H, NCHCH₂), 6.94–7.01 (m, 2 H, CH_{Ar,o}), 7.14–7.19 (m, 1 H, CH_{Ar,p}), 7.24–7.31 (m, 2 H, CH_{Ar,m}), 8.35 (d, J = 2.9 Hz, 1 H, NCHCH) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 21.1 °C, TMS): δ = 27.51 (d, 1 C, NCHCH₂CH), 30.83 (t, 1 C, NCHCH₂CH), 40.90 (t, 1 C, NCHCH₂C), 41.20 (t, 1 C, NCHCH₂CHCH₂), 43.25 (d, 1 C, NCHCH), 45.78 (s, 1 C, NCHCHC), 55.86 (d, 1 C, NCHCH₂), 124.82 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 125.99 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 128.40 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 147.67 (s, 1 C, C_{Ar}), 166.94 (d, 1 C, NCHCH) ppm. M (C₁₄H₁₅N) = 197.28. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 198 (100, [M+H]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für C₁₄H₁₅N, 197.1204; gef. 197.1198.

(1*SR*,2*RS*,5*SR*,7*SR*)-1-Benzyl-4-azatricyclo[3.3.1.0^{2,7}]non-3-en (248)

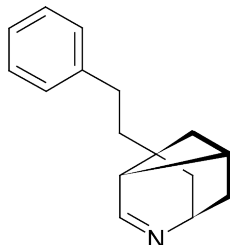


248^{III}

Nach **AAV 9** aus **169** (71.7 mg, 0.195 mmol) in einer HCl-Lösung (1.25 M in EtOH, 3 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/CH₂Cl₂/MeOH = 90:10:2) gereinigt.

248: 37.8 mg (92%). Farbloser Feststoff, Smp.: 94 °C. DC: *R_f* = 0.66 (Al₂O₃, *n*-Pentan/CH₂Cl₂/MeOH = 90:10:3). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3079, 3060, 3023, 2993, 2972, 2948, 2922, 2856, 1605, 1494, 1453, 1435, 1348, 1343, 1329 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.8 °C, TMS): δ = 0.95–1.08 (m, 2 H, NCHCH₂C, NCHCH₂CH), 1.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, NCHCH₂CHCH₂), 1.59 (dd, *J* = 12.6/3.1 Hz, 1 H, NCHCH₂C), 1.62 (dd, *J* = 12.5/2.9 Hz, 1 H, NCHCH₂CH), 2.04–2.10 (m, 1 H, NCHCH₂CH), 2.13 (ddt, *J* = 9.0/6.6/2.1 Hz, 1 H, NCHCH₂CHCH₂), 2.47 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H, CH₂Ph), 2.55 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H, CH₂Ph), 2.96–3.05 (m, 1 H, NCHCH), 4.47–4.54 (m, 1 H, NCHCH₂), 7.00–7.09 (m, 2 H, CH_{Ar,o}), 7.16–7.23 (m, 1 H, CH_{Ar,p}), 7.23–7.31 (m, 2 H, CH_{Ar,m}), 8.05 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H, NCHCH) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 17.4 °C, TMS): δ = 27.66 (d, 1 C, NCHCH₂CH), 31.10 (t, 1 C, NCHCH₂CH), 36.81 (t, 1 C, NCHCH₂C), 41.15 (t, 1 C, NCHCH₂CHCH₂), 42.16 (d, 1 C, NCHCH), 43.02 (s, 1 C, NCHCHC), 46.34 (t, 1 C, CH₂Ph), 55.71 (d, 1 C, NCHCH₂), 126.14 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 128.17 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 129.50 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 138.05 (s, 1C, C_{Ar}), 166.84 (d, 1 C, NCHCH) ppm. M (C₁₅H₁₇N) = 211.31. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 212 (100, [M+H]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₁₅H₁₇N, 211.1361; gef. 211.1366.

(1*SR*,2*RS*,5*SR*,7*SR*)-1-(2-Phenylethyl)-4-azatricyclo[3.3.1.0^{2,7}]-non-3-en (249)

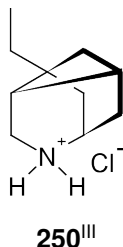


249^{III}

Nach **AAV 9** aus **174** (114 mg, 0.297 mmol) in einer HCl-Lösung (1.25 M in EtOH, 3 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , *n*-Pentan/ CH_2Cl_2 /MeOH = 90:10:2) gereinigt.

249: 55.6 mg (83%). Farbloser Feststoff, Smp.: 61–63 °C. DC: R_f = 0.49 (Al_2O_3 , *n*-Pentan/ CH_2Cl_2 /MeOH = 90:10:2). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3047, 3025, 3000, 2960, 2930, 2850, 1608, 1495, 1453, 1346 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.0 °C, TMS): δ = 0.99–1.10 (m, 2 H, NCHCH_2C , NCHCH_2CH), 1.21 (d, J = 9.0 Hz, 1 H, $\text{NCHCH}_2\text{CHCH}_2$), 1.50 (ddd, J = 13.4/11.1/5.9 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 1.59–1.69 (m, 2 H, NCHCH_2CH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 1.75 (dd, 1 H, NCHCH_2C), 2.04 (ddt, J = 9.0/6.6/1.9 Hz, 1 H, $\text{NCHCH}_2\text{CHCH}_2$), 2.10–2.15 (m, 1 H, NCHCH_2CH), 2.35–2.49 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.90–2.94 (m, 1 H, NCHCH), 4.55–4.60 (m, 1 H, NCHCH_2), 7.11–7.19 (m, 3 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 7.23–7.29 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 8.08 (d, J = 3.6 Hz, 1 H, NCHCH) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 20.9 °C, TMS): δ = 27.68 (d, 1 C, NCHCH_2CH), 30.89 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 31.04 (t, 1 C, NCHCH_2CH), 36.50 (t, 1 C, NCHCH_2C), 41.84 (t, 1 C, $\text{NCHCH}_2\text{CHCH}_2$), 42.31 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 42.33 (s, 1 C, NCHCHC), 43.00 (d, 1 C, NCHCH), 55.76 (t, 1 C, NCHCH_2), 125.75 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 128.24 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 128.32 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 142.19 (s, 1 C, C_{Ar}), 167.08 (d, 1 C, NCHCH) ppm. M ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}$) = 225.34. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 226 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}$, 225.1517; gef. 225.1517.

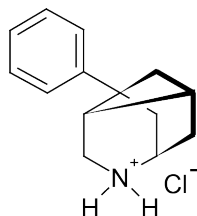
(1*SR*,2*RS*,5*SR*,7*SR*)-1-Ethyl-4-azatricyclo[3.3.1.0^{2,7}]nonan · HCl
(250)



Nach **AAV 10** aus **246** (22.7 mg, 0.152 mmol) und NaBH₃CN (23.9 mg, 0.380 mmol) in MeOH (2 mL) und einer HCl-Lösung (1.0 M in Et₂O, 0.760 mL).

250: 22.8 mg (80%). Farbloses Öl. IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2958, 2934, 2875, 2794, 2657, 2519, 2474, 1745, 1626, 1601, 1460, 1440 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 18.9 °C, TMS): δ = 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.33–1.52 (m, 3 H, CH₂CH₃, NCHCH₂CHCH₂), 1.86–1.93 (m, 1 H, NCHCH₂C), 1.93–2.02 (m, 2 H, NCHCH₂CHCH₂, NCHCH₂CH), 2.05 (dd, J = 14.2/3.5 Hz, 1 H, NCHCH₂C), 2.09–2.22 (m, 2 H, NCHCH₂CH, NCH₂CH), 2.41–2.48 (m, 1 H, NCHCH₂CH), 3.21–3.25 (m, 2 H, NCH₂CH), 3.69–3.74 (m, 1 H, NCHCH₂) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD, 20.1 °C, TMS): δ = 8.22 (q, 1 C, CH₂CH₃), 30.39 (d, 1 C, NCHCH₂CH), 31.43 (t, 1 C, NCHCH₂CH), 32.31 (t, 1 C, CH₂CH₃), 35.26 (d, 1 C, NCH₂CH), 36.45 (t, 1 C, NCHCH₂C), 39.03 (t, 1 C, NCH₂CH), 41.49 (t, 1 C, NCHCH₂CHCH₂), 43.18 (s, 1 C, NCH₂CHC), 48.02 (d, 1 C, NCHCH₂) ppm. M (C₁₀H₁₈ClN) = 151.26. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 152 (100, [M-Cl]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₁₀H₁₇N, 151.1361; gef. 151.1356.

(1*RS*,2*RS*,5*SR*,7*SR*)-1-Phenyl-4-azatricyclo[3.3.1.0^{2,7}]nonan · HCl
(251)

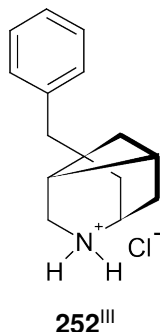


251^{III}

Nach **AAV 10** aus **247** (29.7 mg, 0.151 mmol) und NaBH₃CN (10.4 mg, 0.166 mmol) in MeOH (2 mL) und einer HCl-Lösung (1.0 M in Et₂O, 0.753 mL).

251: 29.7 mg (84%). Farbloser Feststoff, Smp.: 241–246 °C (Zersetzung). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3024, 2941, 2858, 2752, 2653, 2471, 1604, 1495, 1442 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 16.4 °C, TMS): δ = 1.80 (d, J = 9.4 Hz, 1 H, NCHCH₂CHCH₂), 2.11 (dd, J = 14.6/3.3 Hz, 1 H, NCHCH₂CH), 2.20–2.30 (m, 2 H, NCHCH₂C, NCHCH₂CH), 2.36–2.46 (m, 2 H, NCHCH₂C, NCHCH₂CHCH₂), 2.54–2.61 (m, 1 H, NCHCH₂CH), 2.67–2.74 (m, 1 H, NCH₂CH), 3.42 (d_{br}, J = 13.5 Hz, 1 H, NCH₂CH), 3.54 (d_{br}, J = 13.5 Hz, 1 H, NCH₂CH), 3.80–3.86 (m, 1 H, NCHCH₂), 7.18–7.27 (m, 3 H, CH_{Ar,o}, CH_{Ar,p}), 7.30–7.38 (m, 2 H, CH_{Ar,m}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD, 20.6 °C, TMS): δ = 30.37 (d, 1 C, NCHCH₂CH), 30.87 (t, 1 C, NCHCH₂CH), 36.17 (d, 1 C, NCH₂CH), 39.52 (t, 1 C, NCHCH₂C), 39.77 (t, 1 C, NCH₂CH), 42.95 (t, 1 C, NCHCH₂CHCH₂), 45.61 (s, 1 C, NCH₂CHC), 48.07 (d, 1 C, NCHCH₂), 125.72 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 127.63 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 129.76 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 147.86 (s, 1 C, C_{Ar}) ppm. M (C₁₄H₁₈ClN) = 235.75. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 200 (100, [M-Cl]⁺), 122 (50). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₁₄H₁₇N, 199.1361; gef. 199.1332.

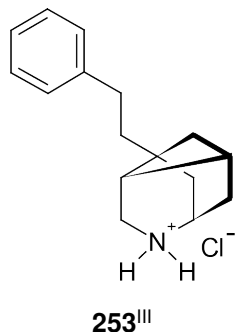
(1*SR*,2*RS*,5*SR*,7*SR*)-1-Benzyl-4-azatricyclo[3.3.1.0^{2,7}]nonan · HCl
(252)



Nach **AAV 10** aus **248** (20.6 mg, 0.09755 mmol) und NaBH₃CN (15.3 mg, 0.244 mmol) in MeOH (2 mL) und einer HCl-Lösung (1.0 M in Et₂O, 0.487 mL).

252: 21.4 mg (89%). Farbloser Feststoff, Smp.: 170–172 °C (Zersetzung). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3061, 2956, 2930, 2837, 2810, 2783, 2753, 2726, 2669, 2537, 2509, 2475, 1598, 1495, 1451, 1432 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 21.4 °C, TMS): δ = 1.35 (d, J = 9.5 Hz, 1 H, NCHCH₂CHCH₂), 1.90 (dd, J = 14.5/3.8 Hz, 1 H, NCHCH₂C), 1.94 (dd, J = 14.6/3.9 Hz, 1 H, NCHCH₂CH), 1.95–2.01 (m, 1 H, NCHCH₂C), 2.06–2.14 (m, 2 H, NCHCH₂CH, NCHCH₂CHCH₂), 2.26–2.31 (m, 1 H, NCH₂CH), 2.40–2.46 (m, 1 H, NCHCH₂CH), 2.70 (s, 2 H, CH₂Ph), 3.10 (dd, J = 13.4/1.7 Hz, 1 H, NCH₂CH), 3.19 (dd, J = 13.4/2.2 Hz, 1 H, NCH₂CH), 3.63–3.68 (m, 1 H, NCHCH₂), 7.12–7.18 (m, 2 H, CH_{Ar,o}), 7.19–7.24 (m, 1 H, CH_{Ar,p}), 7.26–7.33 (m, 2 H, CH_{Ar,m}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD, 20.7 °C, TMS): δ = 30.76 (d, 1 C, NCHCH₂CH), 31.56 (t, 1 C, NCHCH₂CH), 35.02 (d, 1 C, NCH₂CH), 36.67 (t, 1 C, NCHCH₂C), 38.87 (t, 1 C, NCH₂CH), 42.18 (t, 1 C, NCHCH₂CHCH₂), 43.18 (s, 1 C, NCH₂CHC), 45.56 (t, 1 C, CH₂Ph), 48.01 (d, 1 C, NCHCH₂), 127.53 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 129.46 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 130.84 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 138.61 (s, 1 C, C_{Ar}) ppm. M (C₁₅H₂₀ClN) = 249.78. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 214 (100, [M-Cl]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₁₅H₁₉N, 213.1517; gef. 213.1496.

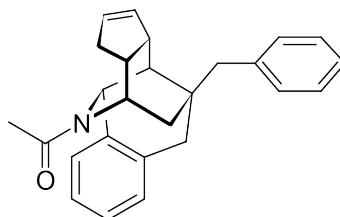
(1*SR*,2*RS*,5*SR*,7*SR*)-1-(2-Phenylethyl)-4-azatricyclo[3.3.1.0^{2,7}]-nonan · HCl (253)



Nach **AAV 10** aus **249** (20.0 mg, 0.0888 mmol) und NaBH₃CN (13.9 mg, 0.222 mmol) in MeOH (2 mL) und einer HCl-Lösung (2.0 M in Et₂O, 0.222 mL).

253: 21.5 mg (92%). Farbloser Feststoff, Smp.: 170–173 °C. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3024, 2945, 2932, 2859, 2829, 2800, 2757, 2716, 2652, 2521, 2469, 1600, 1495, 1454, 1435, cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 21.9 °C, TMS): δ = 1.38 (d, J = 9.5 Hz, 1 H, NCHCH₂CHCH₂), 1.68 (ddd, J = 13.6/9.8/7.1 Hz, 1 H, CH₂CH₂Ph), 1.78 (ddd, J = 13.6/9.8/7.1 Hz, 1 H, CH₂CH₂Ph), 1.94–2.01 (m, 2 H, NCHCH₂C, NCHCH₂CH), 2.02–2.08 (m, 1 H, NCH₂CHCH₂), 2.09–2.18 (m, 2 H, NCHCH₂C, NCHCH₂CH), 2.20–2.25 (m, 1 H, NCH₂CH), 2.43–2.50 (m, 1 H, NCHCH₂CH), 2.52–2.64 (m, 2 H, CH₂CH₂Ph), 3.21–3.25 (m, 2 H, NCH₂CH), 3.69–3.75 (m, 1 H, NCHCH₂), 7.11–7.17 (m, 1 H, CH_{Ar,p}), 7.17–7.22 (m, 2 H, CH_{Ar,o}), 7.22–7.28 (m, 2 H, CH_{Ar,m}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD, 20.3 °C): δ = 30.64 (d, 1 C, NCHCH₂CH), 31.18 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph oder NCHCH₂CH), 31.32 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph oder NCHCH₂CH), 35.85 (d, 1 C, NCH₂CH), 36.73 (t, 1 C, NCHCH₂C), 38.89 (t, 1 C, NCH₂CH), 41.98 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph oder NCHCH₂CHCH₂), 42.10 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph oder NCHCH₂CHCH₂), 42.66 (s, 1 C, NCH₂CHC), 47.92 (d, 1 C, NCHCH₂), 126.88 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 129.31 (d, 2 C, CH_{Ar}), 129.42 (d, 2 C, CH_{Ar}), 143.46 (s, 1 C, C_{Ar}) ppm. M (C₁₆H₂₂ClN) = 263.81. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 228 (100, [M-Cl]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₁₆H₂₁N, 227.1674; gef. 227.1648.

(1*RS*,2*SR*,6*RS*,7*SR*,8*SR*,11*RS*)-1-[8-Benzyl-12-aza-10(1,2)-benzenatetracyclo[6.4.1.0^{2,6}.0^{7,11}]tridecaphan-4-en-12-yl]ethanon (256)



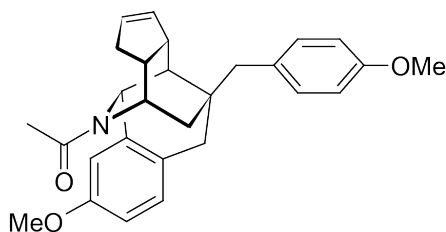
256^{III}

Nach **AAV 5** aus **233** (90.9 mg, 0.278 mmol) und Acetylchlorid (33.0 mg, 0.420 mmol, 30.0 μ L) in CH_2Cl_2 (4 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , *n*-Pentan/EtOAc = 5:5) gereinigt.

256: 94.3 mg (92%). Farbloser Feststoff, Smp.: 96–98 °C. DC: R_f = 0.44 (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc = 5:5). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3039, 2981, 2964, 2926, 2914, 2850, 1637, 1489, 1446, 1402 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 23.5 °C, TMS): δ = 1.72 (dd, J = 14.0/2.8 Hz, 1 H, NCHCH_2), 1.95 (dd, J = 14.0/3.1 Hz, 1 H, NCHCH_2), 2.02 (s, 3 H, COCH_3), 2.05 (t, J = 3.8 Hz, 1 H, NCHCHC), 2.28–2.34 (m, 1 H, CH=CHCH_2), 2.51 (d, J = 17.0 Hz, 1 H, NCHCHCCH_2), 2.62–2.67 (m, 1 H, $\text{CH=CHCH}_2\text{CH}$), 2.72–2.79 (m, 1 H, CH=CHCH_2), 2.81 (d, J = 17.0 Hz, 1 H, NCHCHCCH_2), 2.92 (d, J = 13.4 Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.98 (d, J = 13.4 Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.61–3.75 (m, 2 H, CH=CHCH , NCHCH_2), 5.13 (d, J = 3.8 Hz, 1 H, NCHCHC), 5.67–5.73 (m, 1 H, CH=CHCH_2), 5.82–5.88 (m, 1 H, CH=CHCH_2), 6.99 (d_{br}, J = 7.3 Hz, 1 H, NCHCCCH), 7.06–7.14 (m, 2 H, NCHCCHCH , NCHCCCHCH), 7.22–7.37 (m, 5 H, CH_{Bn}), 7.93 (dd, J = 7.6/1.4 Hz, 1 H, NCHCCH) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 23.5 °C): δ = 22.53 (q, 1 C, COCH_3), 34.03 (s, 1 C, NCHCHC), 37.06 (d, 1 C, NCHCHC), 37.40 (t, 1 C, CH=CHCH_2), 38.08 (d, 1 C, $\text{CH=CHCH}_2\text{CH}$), 39.18 (t, 1 C, NCHCH_2), 41.86 (t, 1 C, NCHCHCCH_2), 44.21 (d, 1 C, CH=CHCH), 47.23 (t, 1 C, CH_2Ph), 50.65 (d, 1 C, NCHCHC), 53.40 (d, 1 C, NCHCH_2), 125.64 (d, 1 C, NCHCCHCH), 126.69 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 127.65 (d, 1 C, NCHCCCHCH), 128.43 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,m}}$), 129.13 (d, 1 C, NCHCCCH), 130.81 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 131.18 (d, 1 C, CH=CHCH_2), 131.61 (d, 1 C,

CH=CHCH₂), 132.16 (d, 1 C, NCHCCH), 134.64 (s, 1 C, C_{Ar}), 136.88 (s, 1 C, C_{Ar}), 138.12 (s, 1 C, C_{Bn}), 168.98 (s, 1 C, C=O) ppm. M (C₂₆H₂₇NO) = 369.51. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 370 (100, [M+H]⁺), 219 (25). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₆H₂₇NO, 369.2093; gef. 369.2085.

(1*RS*,2*SR*,6*RS*,7*SR*,8*SR*,11*RS*)-1-[8-(4-Methoxybenzyl)-12-aza-10(1,2)-benzenatetracyclo[6.4.1.0^{2,6}.0^{7,11}]tridecaphan-4-en-12-yl]ethanon (254)



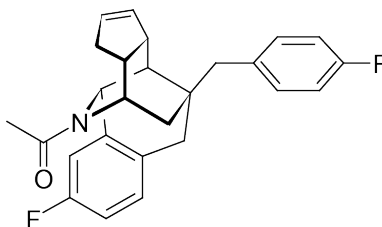
254^{III}

Nach **AAV 5** aus **234** (13.6 mg, 0.0351 mmol) und Acetylchlorid (8.3 mg, 0.11 mmol, 7.5 μ L) in CH₂Cl₂ (2 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 6:4) gereinigt.

254: 14.1 mg (94%). Farbloser Feststoff, Smp.: 196–198 °C. DC: *R_f* = 0.49 (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 5:5). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3055, 3027, 2982, 2954, 2936, 2902, 2882, 2833, 1631, 1608, 1508, 1462, 1440, 1409, 1240 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 21.2 °C, TMS): δ = 1.68 (dd, *J* = 14.0/2.8 Hz, 1 H, NCHCH₂), 1.91 (dd, *J* = 14.0/3.2 Hz, 1 H, NCHCH₂), 2.01 (t_{br}, *J* = 3.8 Hz, 1 H, NCHCHC), 2.04 (s, 3 H, C=OCH₃), 2.27–2.35 (m, 1 H, CH=CHCH₂), 2.42 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, NCHCHCCH₂), 2.60–2.66 (m, 1 H, CH=CHCH₂CH), 2.73 (d, *J* = 16.7 Hz, 1 H, NCHCHCCH₂), 2.72–2.80 (m, 1 H, CH=CHCH₂), 2.86 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 2.90 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.62–3.68 (m, 1 H, CH=CHCH), 3.68–3.72 (m, 1 H, NCHCH₂), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 5.09 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H, NCHCHC), 5.67–5.73 (m, 1 H, CH=CHCH₂), 5.81–5.87 (m, 1 H, CH=CHCH₂), 6.73 (dd, *J* = 8.4/2.8 Hz, 1 H,

NHCCCCHCH), 6.85–6.92 (m, 3 H, NHCCCCH, CH_{Bn,m}), 7.16–7.22 (m, 2 H, CH_{Ar,o}), 7.56 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H, NHCCCH) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 21.5 °C, TMS): $\delta = 22.27$ (q, 1 C, C=OCH₃), 33.92 (s, 1 C, NCHCHC), 36.89 (d, 1 C, NCHCHC), 37.19 (t, 1 C, CH=CHCH₂), 37.88 (d, 1 C, CH=CHCH₂CH), 38.62 (t, 1 C, NCHCH₂), 40.86 (t, 1 C, NCHCHCCH₂), 43.95 (d, 1 C, CH=CHCH), 46.12 (t, 1 C, CH₂Ph), 50.71 (d, 1 C, NCHCHC), 53.34 (d, 1 C, NCHCH₂), 55.25 (q, 1 C, OCH₃), 55.29 (q, 1 C, OCH₃), 113.60 (d, 2 C, CH_{Bn,m}), 115.21 (d, 1 C, NHCCCCHCH), 115.45 (d, 1 C, NHCCCH), 126.40 (s, 1 C, NHCC), 129.78 (d, 1 C, NHCCCCH), 129.92 (s, 1 C, C_{Bn}), 130.90 (d, 1 C, CH=CHCH₂), 131.51 (d, 3 C, CH_{Ar,o}, CH=CHCH₂), 137.71 (s, 1 C, NCHC), 157.18 (s, 1 C, NHCCCHC), 158.25 (s, 1 C, C_{Bn,p}), 168.84 (s, 1 C, C=O) ppm. M (C₂₈H₃₁NO₃) = 429.56. MS (FAB, NBA) m/z (%): 430.3 (100, [M+H]⁺). HRMS (FAB, NBA): [M+H]⁺ ber. für C₂₈H₃₂NO₃, 430.2382; gef. 430.2376.

(1*RS*,2*SR*,6*RS*,7*SR*,8*SR*,11*RS*)-1-[8-(4-Fluorbenzyl)-12-aza-10(1,2)-benzenatetracyclo[6.4.1.0^{2,6}.0^{7,11}]tridecaphan-4-en-12-yl]-ethanon (255)

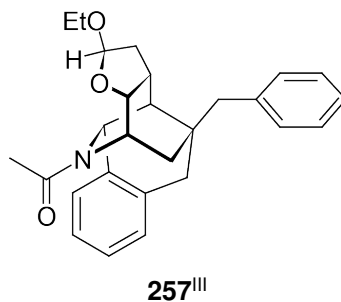


255^{III}

Nach **AAV 5** aus **235** (13.0 mg, 0.0358 mmol) und Acetylchlorid (8.4 mg, 0.11 mmol, 7.7 μ L) in CH₂Cl₂ (2 mL). Die Reaktionszeit betrug 4 h. Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan/CH₂Cl₂ = 6:4, dann 5:5) gereinigt.

255: 12.5 mg (86%). Farbloser Feststoff, Smp.: 171–173 °C. DC: R_f = (Al₂O₃, *n*-Pentan/CH₂Cl₂ = 6:4). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3050, 2987, 2929, 2854, 1635, 1622, 1508, 1498, 1407 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 21.4 °C, TMS): δ = 1.67 (dd, J = 14.0/ 2.8 Hz, 1 H, NCHCH₂), 1.92 (dd, J = 14.0/3.2 Hz, 1 H, NCHCH₂), 2.01 (t, J = 3.8 Hz, 1 H, NCHCHC), 2.04 (s, 3 H, COCH₃), 2.27–2.35 (m, 1 H, CH=CHCH₂), 2.44 (d, J = 16.6 Hz, 1 H, NCHCHCCH₂), 2.63 (tt, J = 9.6/1.8, 1 H, CH=CHCH₂CH), 2.71 (d, J = 16.6 Hz, 1 H, NCHCHCCH₂), 2.73–2.81 (m, 1 H, CH=CHCH₂), 2.90 (d, J = 13.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 2.94 (d, J = 13.6 Hz, 1 H, CH₂Ph), 3.61–3.67 (m, 1 H, CH=CHCH), 3.68–3.72 (m, 1 H, NCHCH₂), 5.09 (d, J = 3.8 Hz, 1 H, NCHCHC), 5.63–5.72 (m, 1 H, CH=CHCH₂), 5.83–5.89 (m, 1 H, CH=CHCH₂), 6.84 (td, J = 8.4/2.8 Hz, 1 H, NCHCCCHCH), 6.93 (dd, J = 8.4/5.8 Hz, 1 H, NCHCCCH), 7.00–7.06 (m, 2 H, CH_{Bn,m}), 7.20–7.26 (m, 2 H, CH_{Bn,o}), 7.69 (dd, J = 10.3/2.8 Hz, 1 H, NCHCCH) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 21.3 °C): δ = 22.20 (q, 1 C, COCH₃), 33.81 (s, 1 C, NCHCHC), 36.71 (d, 1 C, NCHCHC), 37.17 (t, 1 C, CH=CHCH₂), 37.82 (d, 1 C, CH=CHCH₂CH), 38.71 (t, 1 C, NCHCH₂), 40.94 (t, 1 C, NCHCHCCH₂), 43.85 (d, 1 C, CH=CHCH), 46.12 (t, 1 C, CH₂Ph), 50.19 (d, 1 C, NCHCHC), 53.08 (d, 1 C, NCHCH₂), 114.81 (d, J_{CF} = 21.8 Hz, 1 C, NCHCCCHCH), 115.12 (d, J_{CF} = 21.1 Hz, 2 C, CH_{Bn,m}), 118.26 (d, J_{CF} = 21.8 Hz, 1 C, NCHCCH), 129.68 (d, J_{CF} = 2.9 Hz, 1 C, NCHCC), 130.07 (d, J_{CF} = 7.6 Hz, 1 C, NCHCCCH), 131.10 (d, 1 C, CH=CHCH₂), 131.19 (d, 1 C, CH=CHCH₂), 131.86 (d, J_{CF} = 7.8 Hz, 2 C, CH_{Bn,o}), 133.39 (d, J_{CF} = 3.1 Hz, 1 C, C_{Bn}), 138.31 (d, J_{CF} = 7.6 Hz, 1 C, NCHC), 160.57 (d, J_{CF} = 243.5 Hz, 1 C, NCHCCHC), 161.74 (d, J_{CF} = 245.3 Hz, 1 C, C_{Bn,p}), 168.79 (s, 1 C, CO) ppm. M (C₂₆H₂₅F₂NO) = 405.49. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 406 (100, [M+H]⁺). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ ber. für C₂₆H₂₆F₂NO, 406.1982; gef. 406.1977.

(1*RS*,2*SR*,4*SR*,6*SR*,7*SR*,8*SR*,11*RS*)-1-[8-Benzyl-12-aza-4-ethoxy-3-oxa-10(1,2)-benzenatetracyclo[6.4.1.0^{2,6}.0^{7,11}]tridecaphan-12-yl]ethanon (257)

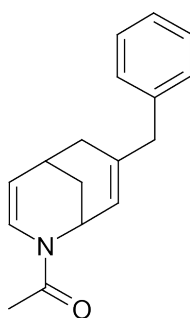


Nach **AAV 5** aus **238** (17.2 mg, 0.0458 mmol) und Acetylchlorid (11 mg, 0.14 mmol, 9.8 μ L) in CH_2Cl_2 (2 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , Gradient *n*-Pentan/ CH_2Cl_2 = 6:4, dann 5:5) gereinigt.

257: 14.9 mg (78%). Farbloser Feststoff, Smp.: 173–175 °C. DC: R_f = 0.12 (Al_2O_3 , *n*-Pentan/ CH_2Cl_2 = 6:4). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3055, 3023, 2995, 2972, 2946, 2935, 2878, 1638, 1619, 1493, 1450, 1414 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.8 °C, TMS): δ = 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.74 (dd, J = 14.5/3.0 Hz, 1 H, NCHCH_2), 1.85 (dd, J = 14.5/3.2 Hz, 1 H, NCHCH_2), 1.96–2.03 (m, 3 H, NCHCHC , CH_2CHOEt), 2.06 (s, 3 H, COCH_3), 2.53 (d, J = 16.9 Hz, 1 H, NCHCHCCH_2), 2.77 (d, J = 16.9 Hz, 1 H, NCHCHCCH_2), 2.84 (d, J = 13.5 Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.92 (d, J = 13.5 Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.35 (qd, J = 9.5/3.7 Hz, 1 H, $\text{CHCH}_2\text{CHOEt}$), 3.50 (dq, J = 9.7/7.1 Hz, 1 H, CH_2CH_3), 3.76 (dq, J = 9.7/7.1 Hz, 1 H, CH_2CH_3), 3.82–3.88 (m, 1 H, NCHCH_2), 4.37 (dd, J = 9.5/1.7 Hz, 1 H, CHOCHOEt), 5.20–5.23 (m, 1 H, CHOEt), 5.48 (d, J = 4.1 Hz, 1 H, NCHCHC), 6.97–7.01 (m, 1 H, NCHCCCH), 7.08–7.17 (m, 2 H, NCHCCCHCH , NCHCCHCH), 7.22–7.30 (m, 3 H, $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$, $\text{CH}_{\text{Bn,p}}$), 7.30–7.36 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$), 7.90–7.95 (m, 1 H, NCHCCH) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 20.8 °C): δ = 15.25 (q, 1 C, CH_2CH_3), 22.20 (q, 1 C, COCH_3), 33.04 (t, 1 C, CH_2CHOEt), 33.89 (d, 1 C, $\text{CHCH}_2\text{CHOEt}$), 34.03 (s, 1 C, NCHCHC), 34.75 (t, 1 C, NCHCH_2), 36.56 (d, 1 C, NCHCHC), 41.14 (t, 1 C, NCHCHCCH_2), 46.48 (t, 1 C,

CH₂Ph), 48.10 (d, 1 C, NCHCHC), 51.79 (d, 1 C, NCHCH₂), 62.75 (t, 1 C, CH₂CH₃), 77.55 (d, 1 C, CHOCHOEt), 103.97 (d, 1 C, CHOEt), 126.13 (d, 1 C, NCHCCHCH), 126.60 (d, 1 C, CH_{Bn,p}), 127.55 (d, 1 C, NCHCCCHCH), 128.26 (d, 2 C, CH_{Bn,m}), 128.91 (d, 1 C, NCHCCCH), 130.53 (d, 2 C, CH_{Bn,o}), 131.10 (d, 1 C, NCHCCH), 133.90 (s, 1 C, NCHCC), 137.15 (s, 1 C, NCHC), 137.56 (s, 1 C, C_{Bn}), 171.38 (s, 1 C, C=O) ppm. M (C₂₇H₃₁NO₃) = 417.55. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 418 (100, [M+H]⁺), 372 (22). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ ber. für C₂₇H₃₂NO₃, 418.2382; gef. 418.2377.

1-(7-Benzyl-2-azabicyclo[3.3.1]nona-3,7-dien-2-yl)ethanon (259)



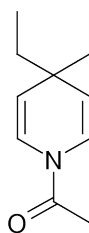
259

Nach **AAV 5** aus **248** (66.5 mg, 0.315 mmol) und Acetylchlorid (74.1 mg, 0.944 mmol, 67.4 μ L) in CH₂Cl₂ (2 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

259: 24.5 mg (31%). Farbloses Öl. DC: *R*_f = 0.86 (Al₂O₃, *n*-Pentan/Aceton = 75:25). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3083, 3060, 3026, 3002, 2927, 2905, 2825, 1667, 1660, 1633, 1494, 1452, 1415, 1377, 1353, 1332 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.1 °C, TMS): δ = 1.64–1.73 (m, 1 H, NCHCH₂), 1.76–1.83 (m, 1 H, NCHCH₂), 1.89 (d_{br}, *J* = 17.4 Hz, 0.77 \times 1 H, NCHCHCHCH₂), 1.91 (d_{br}, *J* = 17.4 Hz, 0.23 \times 1 H, NCHCHCHCH₂), 2.16 (s, 0.77 \times 3 H, COCH₃), 2.14–2.24 (m, 1 H, NCHCHCHCH₂), 2.23 (s, 0.23 \times 3 H, COCH₃), 2.44–2.55 (m, 1 H, NCHCHCH), 3.28 (s, 0.77 \times 2 H, CH₂Ph), 3.30 (s, 0.23 \times 2 H, CH₂Ph), 4.41–4.46 (m, 0.23 \times 1 H, NCHCH₂), 4.99 (ddd, *J* = 8.1/5.9/1.7 Hz, 0.77 \times 1 H, NCHCHCH), 5.08 (ddd, *J* = 8.2/5.8/1.3 Hz, 0.23 \times 1 H,

NCHCHCH), 5.18–5.25 (m, 0.77×1 H, NCHCH₂), 5.53 (d_{br}, $J = 5.7$ Hz, 0.23×1 H, NCHCHC), 5.61 (d_{br}, $J = 5.8$ Hz, 0.77×1 H, NCHCHC), 6.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.77×1 H, NCHCHCH), 7.07–7.15 (m, 0.23×1 H, 2 H, NCHCHCH, CH_{Ar,o}), 7.15–7.34 (m, 3 H, CH_{Ar,m}, CH_{Ar,p}) ppm. Rotamerenverhältnis: 77:23. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 18.7 °C, TMS): $\delta = 21.45$ (q, 1 C, COCH₃, NI), 21.51 (q, 1 C, COCH₃, HI), 25.82 (d, 1 C, NCHCHCH, NI), 26.19 (d, 1 C, NCHCHCH, HI), 27.61 (t, 1 C, NCHCH₂, HI), 28.26 (t, 1 C, NCHCH₂, NI), 35.43 (t, 1 C, NCHCHCHCH₂, NI), 35.67 (t, 1 C, NCHCHCHCH₂, HI), 42.87 (d, 1 C, NCHCH₂, HI), 43.58 (t, 1 C, CH₂Ph, NI), 43.70 (t, 1 C, CH₂Ph, HI), 47.74 (d, 1 C, NCHCH₂, NI), 112.69 (d, 1 C, NCHCHCH, HI), 112.96 (d, 1 C, NCHCHCH, NI), 119.96 (d, 1 C, NCHCHC, NI), 121.26 (d, 1 C, NCHCHC, HI), 121.85 (d, 1 C, NCHCHCH, NI), 123.88 (d, 1 C, NCHCHCH, HI), 126.11 (d, 1 C, CH_{Ar,p}, HI), 126.24 (d, 1 C, CH_{Ar,p}, NI), 128.28 (d, 2 C, CH_{Ar,m}, HI), 128.35 (d, 2 C, CH_{Ar,m}, NI), 128.79 (d, 2 C, CH_{Ar,o}, HI), 128.82 (d, 2 C, CH_{Ar,o}, NI), 139.02 (s, 1 C, C_{Ar}, NI), 139.39 (s, 1 C, C_{Ar}, HI), 140.03 (s, 1 C, NCHCHC, HI), 141.12 (s, 1 C, NCHCHC, NI), 166.86 (s, 1 C, CO, NI), 167.23 (s, 1 C, CO, HI) ppm. M (C₁₇H₁₉NO) = 253.35. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 254 (100, [M+H]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₁₇H₁₉NO, 253.1467; gef. 253.1474.

1-(4,4-Diethylpyridin-1(4*H*)-yl)ethanon (198)

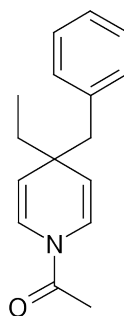


198

Nach **AAV 5** aus **164** (374 mg, 1.28 mmol) und Acetylchlorid (130 mg, 1.66 mmol, 119 μ L) in CH₂Cl₂ (10 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

198: 213 mg (93%). Farbloser Feststoff, Smp.: 29 °C. DC: $R_f = 0.75$ (Al_2O_3 , *n*-Pentan/EtOAc = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2964, 2919, 2877, 2848, 1689, 1674, 1624, 1449, 1420, 1376, 1331, 1312 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 21.7 °C): $\delta = 0.77$ (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 6 H, CH_2CH_3), 1.26 (q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 4 H, CH_2CH_3), 2.19 (s, 3 H, OCH_3), 4.48 (dd, $J = 8.5/2.7 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH), 4.58 (dd, $J = 8.6/2.7 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH), 6.63 (dd, $J = 8.5/1.8 \text{ Hz}$, 1 H, NCH), 7.25 (dd, $J = 8.6/1.8 \text{ Hz}$, 1 H, NCH) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 23.7 °C): $\delta = 9.67$ (q, 2 C, CH_2CH_3), 21.68 (q, 1 C, COCH_3), 35.43 (t, 2 C, CH_2CH_3), 40.52 (s, 1 C, NCHCHC), 114.14 (d, 1 C, NCHCH), 114.69 (d, 1 C, NCHCH), 122.12 (d, 1 C, NCH), 124.05 (d, 1 C, NCH) 166.36 (s, 1 C, COCH_3) ppm. M ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$) = 179.26. MS (EI, 70 eV) m/z (%): 179 (4, M^+), 150 (63), 108 (100). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$, 179.1310; gef. 179.1325. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$ (179.26): ber. C 73.70, H 9.56, N 7.81; gef. C 73.70, H 9.40, N 7.82.

1-(4-Benzyl-4-ethylpyridin-1(4*H*)-yl)ethanon (273)



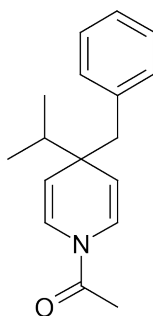
273

Nach **AAV 5** aus **168** (222 mg, 0.624 mmol) und Acetylchlorid (58.8 mg, 0.748 mmol, 53.4 μL) in CH_2Cl_2 (10 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , *n*-Pentan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

273: 134 mg (89%). Farbloser Feststoff, Smp.: 49–50 °C. DC: $R_f = 0.58$ (Al_2O_3 , *n*-Pentan/EtOAc = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3085, 3027, 2962, 2929, 2848, 1673, 1624, 1453, 1375, 1328, 1311 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.8 °C, TMS): $\delta = 0.81$ (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 1.38 (q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2CH_3), 2.12 (s, 3 H, COCH_3), 2.65

(s, 2 H, CH₂Ph), 4.61 (dd, $J = 8.4/2.7$ Hz, 1 H, NCHCH), 4.73 (dd, $J = 8.5/2.7$ Hz, 1 H, NCHCH), 6.53 (dd, $J = 8.4/1.7$ Hz, 1 H, NCH), 7.07–7.12 (m, 2 H, CH_{Ar,o}), 7.15–7.20 (m, 2 H, NCH, CH_{Ar,p}), 7.21–7.26 (m, 2 H, CH_{Ar,m}) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 22.6 °C, TMS): $\delta = 9.80$ (q, 1 C, CH₂CH₃), 21.36 (q, 1 C, COCH₃), 34.17 (t, 1 C, CH₂CH₃), 40.83 (s, 1 C, NCHCHC), 50.02 (t, 1 C, CH₂Ph), 113.83 (d, 1 C, NCHCH), 114.43 (d, 1 C, NCHCH), 121.64 (d, 1 C, NCH), 123.53 (d, 1 C, NCH), 126.10 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 127.62 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 130.71 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 137.37 (s, 1 C, C_{Ar}), 166.05 (s, 1 C, CO) ppm. M (C₁₆H₁₉NO) = 241.33. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 242 (100, [M+H]⁺), 150 (87). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ ber. für C₁₆H₂₀NO, 242.1545; gef. 242.1533. C₁₆H₁₉NO (241.33): ber. C 79.63, H 7.94, N 5.80; gef. C 79.68, H 7.80, N 5.85.

1-(4-Benzyl-4-isopropylpyridin-1(4*H*)-yl)ethanon (274)



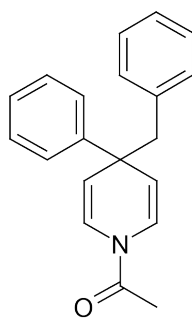
274

Nach **AAV 5** aus **170** (256 mg, 0.693 mmol) und Acetylchlorid (59.8 mg, 0.762 mmol, 54.4 μ L) in CH₂Cl₂ (10 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

274: 160 mg (91%). Farbloser Feststoff, Smp.: 61–62 °C. DC: $R_f = 0.48$ (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3055, 3029, 2966, 2936, 2874, 1671, 1625, 1374$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.5 °C, TMS): $\delta = 0.94$ (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 1.59 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.06 (s, 3 H, COCH₃), 2.69 (s, 2 H, CH₂Ph), 4.67 (dd, $J = 8.5/2.7$ Hz, 1 H, NCHCH), 4.81 (dd, $J = 8.6/2.7$ Hz, 1 H,

NCHCH), 6.46 (dd, $J = 8.5/1.7$ Hz, 1 H, NCH), 7.04–7.10 (m, 2 H, CH_{Ar,o}), 7.10–7.14 (dd, $J = 8.6/1.7$ Hz, 1 H, NCH), 7.12–7.18 (m, 1 H, CH_{Ar,p}), 7.18–7.24 (m, 2 H, CH_{Ar,m}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 18.9 °C, TMS): $\delta = 17.84$ (q, 1 C, CH(CH₃)₂), 18.03 (q, 1 C, CH(CH₃)₂), 21.33 (q, 1 C, COCH₃), 36.79 (d, 1 C, CH(CH₃)₂), 43.76 (s, 1 C, NCHCHC), 46.55 (t, 1 C, CH₂Ph), 112.63 (d, 1 C, NCHCH), 113.00 (d, 1 C, NCHCH), 121.77 (d, 1 C, NCH), 123.58 (d, 1 C, NCH), 125.97 (d, 1 C, CH_{Ar,p}), 127.52 (d, 2 C, CH_{Ar,m}), 130.67 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 138.18 (s, 1 C, C_{Ar}), 165.99 (s, 1 C, CO) ppm. $M(C_{17}H_{21}NO) = 255.35$. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 256 (100, [M+H]⁺), 164 (61). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ ber. für C₁₇H₂₂NO, 256.1701; gef. 256.1688. C₁₇H₂₁NO (255.35): ber. C 79.96, H 8.29, N 5.49; gef. C 79.72, H 8.29, N 5.41.

1-(4-Benzyl-4-phenylpyridin-1(4*H*)-yl)ethanon (275)



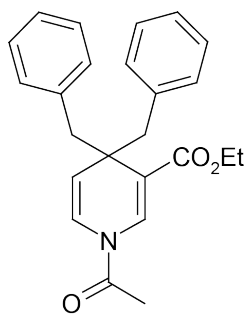
275

Nach **AAV 5** aus **167** (301 mg, 0.743 mmol) und Acetylchlorid (64.3 mg, 0.819 mmol, 58.5 μ L) in CH₂Cl₂ (10 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

275: 199 mg (92%). Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.30$ (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 9:1). IR (Film): $\tilde{\nu} = 3084, 3058, 3027, 2920, 2851, 1694, 1673, 1526, 1444, 1417, 1375$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 23.0 °C, TMS): $\delta = 2.10$ (s, 3 H, COCH₃), 3.14 (s, 2 H, CH₂Ph), 5.04 (dd, $J = 8.4/2.7$ Hz, 1 H, NCHCH), 5.15 (dd, $J = 8.5/2.7$ Hz, 1 H, NCHCH), 6.52 (dd, $J = 8.4/1.7$ Hz, 1 H, NCH), 6.94–7.06 (m, 2 H, CH_{Bn,o}), 7.13–7.21 (m, 4 H, NCH, CH_{Bn,m}, CH_{Bn,p}), 7.21–7.25 (m, 1 H, CH_{Ph,p}), 7.31–7.42 (m, 4 H,

$\text{CH}_{\text{Ph,o}}$, $\text{CH}_{\text{Ph,m}}$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25.2 °C, TMS): δ = 21.24 (q, 1 C, COCH_3), 43.80 (s, 1 C, NCHCHC), 48.92 (t, 1 C, CH_2Ph), 113.57 (d, 1 C, NCHCH), 113.96 (d, 1 C, NCHCH), 120.52 (d, 1 C, NCH), 122.32 (d, 1 C, NCH), 126.26 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Bn,p}}$), 126.33 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ph,p}}$), 126.42 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ph,o}}$), 127.57 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$), 128.52 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ph,m}}$), 130.73 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$), 137.23 (s, 1 C, C_{Bn}), 147.85 (s, 1 C, C_{Ph}), 166.04 (s, 1 C, CO) ppm. M ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}$) = 289.37. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 290 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 198 (67), 156 (48). HRMS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}$, 290.1545; gef. 290.1532.

1-Acetyl-4,4-dibenzyl-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäureethylester (276)



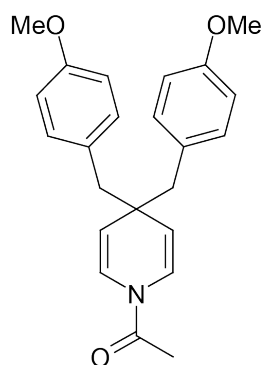
276

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.²³ Eine Lösung von **177** (252 mg, 515 μmol) und Acetylchlorid (121 mg, 1.55 mmol, 110 μL) in CH_2Cl_2 (10 mL) wurde für 9 h in der Mikrowelle auf 65 °C erhitzt. Anschließend wurde Phosphatpuffer (pH 7, c = 1.0 M) zugegeben. Die wässrige Phase wurde viermal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO_4 wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC (SiO_2 , n -Pentan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

276: 170 mg (88%). Farbloses Öl. DC: R_f = 0.18 (SiO_2 , n -Pentan/EtOAc = 9:1). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3061, 3028, 2958, 2920, 2850, 1695, 1673, 1604, 1454, 1372 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 100.0 °C, TMS): δ = 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.91 (s, 3 H, COCH_3), 2.75 (d, J = 13.3 Hz, 2 H, CH_2Ph), 3.56 (d, J = 13.3 Hz, 2 H,

CH₂Ph), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, CH₂CH₃), 4.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, NCHCH), 6.62 (s_{br}, 1 H, NCHCH), 7.00–7.22 (m, 10 H, CH_{Ar}), 7.56 (s, 1 H, NCHC) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, C₂D₂Cl₄, 100.0 °C, TMS): $\delta = 14.38$ (q, 1 C, CH₂CH₃), 20.70 (q, 1 C, COCH₃), 44.53 (s, 1 C, NCHCHC), 47.03 (t, 2 C, CH₂Ph), 60.32 (t, 1 C, CH₂CH₃), 113.12 (s, 1 C, NCHC), 117.27 (d, 1 C, NCHCH), 120.99 (d, 1 C, NCHCH), 126.13 (d, 2 C, CH_{Ar,p}), 127.69 (d, 4 C, CH_{Ar,m}), 130.56 (d, 4 C, CH_{Ar,o}), 133.75 (d, 1 C, NCHC), 138.36 (s, 2 C, C_{Ar}), 165.96 (s, 1 C, COCH₃), 166.73 (s, 1 C, CO₂Et) ppm. $M(C_{24}H_{25}NO_3) = 375.46$. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 376 (100, [M+H]⁺), 284 (68). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ ber. für C₂₄H₂₅NO₃, 376.1913; gef. 376.1907.

1-(4,4-Bis(4-methoxybenzyl)pyridin-1(4*H*)-yl)ethanon (269)



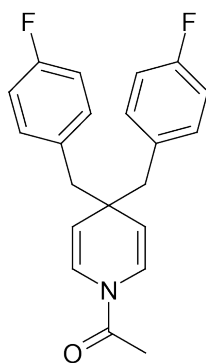
269

Nach **AAV 5** aus **172** (22.4 mg, 0.0500 mmol) und Acetylchlorid (7.9 mg, 0.10 mmol, 7.1 μ L) in CH₂Cl₂ (3 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 8:2) gereinigt.

269: 14.7 mg (81%). Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.09$ (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 9:1). IR (Film): $\tilde{\nu} = 3002, 2909, 2834, 1671, 1625, 1611, 1511, 1374$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.4 °C, TMS): $\delta = 2.00$ (s, 3 H, C=OCH₃), 2.68 (s, 4 H, CH₂Ph), 3.78 (s, 6H, OCH₃), 4.70 (dd, $J = 8.4/2.6$ Hz, 1 H, NCHCH), 4.84 (dd, $J = 8.5/2.6$ Hz, 1 H, NCHCH), 6.35 (dd, $J = 8.4/1.7$ Hz, 1 H, NCH), 6.74–6.81 (m, 4 H, CH_{Ar,m}), 6.97–7.05 (m, 5 H, NCH, CH_{Ar,o}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 18.4 °C, TMS): $\delta = 21.27$

(q, 1 C, C=OCH₃), 41.80 (s, 1 C, NCHCHC), 48.30 (t, 2 C, CH₂Ar), 55.16 (q, 2 C, OCH₃), 113.07 (d, 4 C, CH_{Ar,m}), 113.97 (d, 1 C, NCHCH), 114.60 (d, 1 C, NCHCH), 121.36 (d, 1 C, NCH), 123.21 (d, 1 C, NCH), 129.62 (s, 2 C, C_{Ar}), 131.57 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 131.59 (d, 2 C, CH_{Ar,o}), 157.98 (s, 2 C, C_{Ar,p}), 165.92 (s, 1 C, C=OCH₃) ppm. $M(C_{23}H_{25}NO_3) = 363.46$. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 364 (100, [M+H]⁺), 242 (32), 200 (27). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₃H₂₅NO₃, 363.1834; gef. 363.1823.

1-(4,4-Bis(4-fluorbenzyl)pyridin-1(4*H*)-yl)ethanon (270)



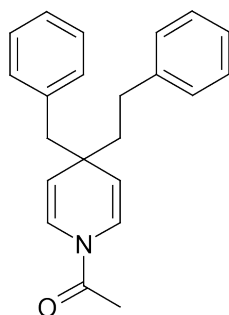
270

Nach **AAV 5** aus **173** (32.8 mg, 0.0723 mmol) und Acetylchlorid (6.2 mg, 0.080 mmol, 5.7 μ L) in CH₂Cl₂ (3 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

270: 20.3 mg (83%). Farbloser Feststoff, Smp.: 102–103 °C. DC: $R_f = 0.24$ (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3091, 3067, 3039, 3004, 2929, 2914, 2850, 1693, 1666, 1623, 1599, 1508, 1444, 1422, 1375, 1335, 1327, 1221, 1214\text{ cm}^{-1}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.3 °C, TMS): $\delta = 1.99$ (s, 3 H, COCH₃), 2.71 (s, 4H, CH₂Ar), 4.67 (dd, $J = 8.4/2.6$ Hz, 1 H, NCHCH), 4.81 (dd, $J = 8.5/2.6$ Hz, 1 H, NCHCH), 6.35 (dd, $J = 8.4/1.5$ Hz, 1 H, NCH), 6.86–6.98 (m, 4 H, CH_{Ar,m}), 6.98–7.08 (m, 5 H, NCH, CH_{Ar,o}) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 18.0 °C, TMS): $\delta = 21.19$ (q, 1 C, COCH₃), 41.80 (s, 1 C, NCHCHC), 48.40 (t, 2 C, CH₂Ar), 113.04 (d, 1 C, NCHCH), 113.68 (d, 1 C, NCHCH), 114.53 (d, $J_{CF} = 21.0$ Hz, 4 C, CH_{Ar,m}), 121.83

(d, 1 C, NCH), 123.65 (d, 1 C, NCH), 131.98 (d, $J_{\text{CF}} = 7.9 \text{ Hz}$, 4 C, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$), 133.04 (d, $J_{\text{CF}} = 3.3 \text{ Hz}$, 2 C, C_{Ar}), 161.59 (d, $J_{\text{CF}} = 244.8 \text{ Hz}$, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ar,p}}$), 165.89 (s, 1 C, COCH_3) ppm. M ($\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}$) = 339.38. MS (ESI+) m/z (%): 701 (62, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 362 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 340 (82, $[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}$, 340.1513; gef. 340.1508. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}$ (339.38): ber. C 74.32, H 5.64, N 4.13; gef. C 74.12, H 5.48, N 4.13.

1-(4-Benzyl-4-(2-phenylethyl)pyridin-1(4H)-yl)ethanon (272)



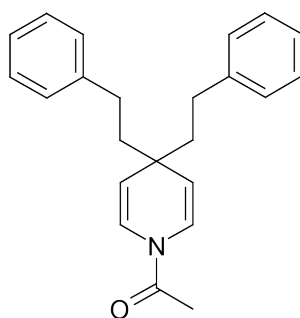
272

Nach **AAV 5** aus **175** (200 mg, 0.464 mmol) und Acetylchlorid (40.1 mg, 0.510 mmol, 36.4 μL) in CH_2Cl_2 (10 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , n -Pentan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

272: 132 mg (90%). Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.36$ (Al_2O_3 , n -Pentan/EtOAc = 9:1). IR (Film): $\tilde{\nu} = 3084, 3060, 3026, 2926, 2848, 1693, 1673, 1624, 1454, 1418, 1375 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 18.5 °C, TMS): $\delta = 1.60\text{--}1.74$ (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.15 (s, 3 H, COCH_3), 2.43–2.59 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.70 (s, 2 H, CH_2Ph), 4.71 (dd, $J = 8.4/2.7 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH), 4.84 (dd, $J = 8.5/2.7 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH), 6.57 (dd, $J = 8.4/1.7 \text{ Hz}$, 1 H, NCH), 7.07–7.12 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$), 5 7.12–7.16 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,o}}$), 7.15–7.21 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Bn,p}}$, $\text{CH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,p}}$), 7.21–7.30 (m, 5 H, NCH, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$, $\text{CH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,m}}$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 18.7 °C, TMS): $\delta = 21.40$ (q, 1 C, COCH_3), 32.55 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 40.49 (s, 1 C, NCHCHC), 43.64 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 50.36 (t, 1 C, CH_2Ph), 113.73 (d, 1 C, NCHCH), 114.34 (d, 1 C,

NCHCH), 121.77 (d, 1 C, NCH), 123.64 (d, 1 C, NCH), 125.68 (d, 1 C, CH_{CH₂CH₂Ph}), 126.20 (d, 1 C, CH_{Bn,p}), 127.70 (d, 2 C, CH_{Bn,m}), 128.32 (d, 2 C, CH_{CH₂CH₂Ph}), 128.34 (d, 2 C, CH_{CH₂CH₂Ph}), 130.74 (d, 2 C, CH_{Bn,o}), 136.94 (s, 1 C, C_{Bn}), 142.61 (s, 1 C, C_{CH₂CH₂Ph}), 166.12 (s, 1 C, CO) ppm. M (C₂₂H₂₃NO) = 317.43. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 318 (100, [M+H]⁺), 226 (56), 184 (29). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₂H₂₃NO, 317.1780; gef. 317.1767. C₂₂H₂₃NO (317.43): ber. C 83.24, H 7.30, N 4.41; gef. C 82.86, H 7.27, N 4.43.

1-(4,4-Bis(2-phenylethyl)pyridin-1(4*H*)-yl)ethanon (271)



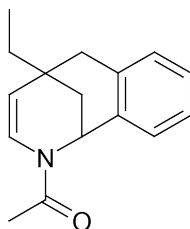
271

Nach **AAV 5** aus **176** (79.5 mg, 0.178 mmol) und Acetylchlorid (15.4 mg, 0.196 mmol, 14.0 µL) in CH₂Cl₂ (4 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

271: 54.4 mg (92%). Farbloser Feststoff, Smp.: 111 °C. DC: *R_f* = 0.27 (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3104, 3083, 3062, 3023, 2934, 2901, 2842, 1668, 1622, 1602, 1494, 1454, 1418, 1374, 1332, 1313, 1215 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 23.7 °C, TMS): δ = 1.60–1.70 (m, 4 H, CH₂CH₂Ph), 2.25 (s, 3 H, COCH₃), 2.48–2.64 (m, 4 H, CH₂CH₂Ph), 4.69 (dd, *J* = 8.5/2.7 Hz, 1 H, NCHCH), 4.82 (dd, *J* = 8.6/2.7 Hz, 1 H, NCHCH), 6.71 (dd, *J* = 8.5/1.7 Hz, 1 H, NCH), 7.08–7.20 (m, 6 H, CH_{Ar,o}, CH_{Ar,p}), 7.23–7.29 (m, 4 H, CH_{Ar,m}), 7.38 (dd, *J* = 8.6/1.7 Hz, 1 H, NCH) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 18.8 °C): δ = 21.50 (q, 1 C, COCH₃), 32.05 (t, 2 C, CH₂CH₂Ph), 39.73 (s, 1 C, NCHCHC), 45.13 (t, 2 C, CH₂CH₂Ph), 113.61 (d, 1 C,

NCHCH), 114.16 (d, 1 C, NCHCH), 122.26 (d, 1 C, NCH), 124.12 (d, 1 C, NCH), 125.66 (d, 2 C, CH_{Ar,p}), 128.28 (d, 4 C, CH_{Ar}), 128.30 (d, 4 C, CH_{Ar}), 142.61 (s, 2 C, C_{Ar}), 166.24 (s, 1 C, CO) ppm. M (C₂₃H₂₅NO) = 331.46. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 332 (100, [M+H]⁺), 226 (62), 184 (44). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₃H₂₅NO, 331.1936; gef. 331.1933. C₂₃H₂₅NO (331.46): ber. C 83.34, H 7.60, N 4.23; gef. C 83.06, H 7.29, N 4.19.

1-(5-Ethyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-3-en-2-yl)-ethanon (279)



279

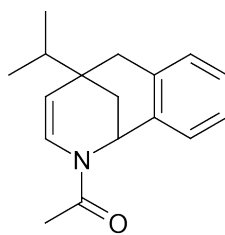
A: Nach **AAV 11A** aus **273** (44.6 mg, 0.185 mmol) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 2 mL). Die Reaktionszeit betrug 7 h. Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan/EtOAc = 95:5, dann 9:1) gereinigt.

279: 41.8 mg (94%). Farbloses Öl. DC: *R*_f = 0.33 (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 9:1). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3060, 2963, 2920, 2850, 1666, 1632, 1447, 1416, 1376 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.9 °C, TMS): δ = 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.47–1.67 (m, 2 H, CH₂CH₃), 1.79 (ddd, *J* = 12.7/3.4/2.0 Hz, 0.95 × 1 H, NCHCH₂), 1.85 (ddd, *J* = 12.7/2.7/1.9 Hz, 0.95 × 1 H, NCHCH₂), 1.75–1.88 (m, 0.05 × 1 H, NCHCH₂), 1.96–2.01 (dt, *J* = 12.5/2.1 Hz, 0.05 × 1 H, NCHCH₂), 2.12 (s, 0.95 × 3 H, COCH₃), 2.50 (s, 0.05 × 3 H, COCH₃), 2.72 (d, *J* = 16.7 Hz, 1 H, NCHCCCH₂), 2.80 (d, *J* = 16.7 Hz, 1 H, NCHCCCH₂), 4.79 (dd, *J* = 8.3/1.9 Hz, 0.95 × 1 H, NCHCH), 4.89 (dd, *J* = 8.4/2.1 Hz, 0.05 × 1 H, NCHCH), 5.19 (t_{br}, *J* = 3.0 Hz, 0.05 × 1 H, NCHCH₂), 6.01 (t_{br}, *J* = 3.0 Hz, 0.95 × 1 H, NCHCH₂), 6.42 (dd, *J* = 8.3/1.0 Hz, 0.95 × 1 H,

NCHCH), 7.03 (dd, $J = 8.4/1.1$ Hz, 0.05×1 H, NCHCH), 7.01–7.23 (m, 3 H, CH_{Ar}), 7.30 (dd, $J = 7.4/1.3$ Hz, 0.05×1 H, NCHCCH), 7.53 (dd, $J = 7.4/1.5$ Hz, 0.95×1 H, NCHCCH) ppm. Rotamerenverhältnis: 95:5. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 18.3 °C, TMS):^V $\delta = 8.01$ (q, 1 C, CH₂CH₃), 21.54 (q, 1 C, COCH₃), 32.75 (t, 1 C, NCHCH₂), 33.06 (t, 1 C, CH₂CH₃), 33.27 (s, 1 C, NCHCH₂C), 41.83 (t, 1 C, NCHCCCH₂), 47.10 (d, 1 C, NCHCH₂), 115.66 (d, 1 C, NCHCH), 123.94 (d, 1 C, NCHCH), 126.29 (d, 1 C, NCHCCHCH), 127.51 (d, 1 C, NCHCCCHCH), 128.69 (d, 1 C, NCHCCCH), 129.77 (d, 1 C, NCHCCH), 135.81 (s, 1 C, NCHCC), 136.17 (s, 1 C, NCHC), 167.29 (s, 1 C, CO) ppm. M (C₁₆H₁₉NO) = 241.34. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 242 (100, [M+H]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₁₆H₁₉NO, 241.1467; gef. 241.1439.

B: Nach **AAV 11B** aus **273** (65.6 mg, 0.272 mmol) und H₂O (50.0 mg, 2.77 mmol, 50.0 μ L) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 5 mL). Es wurden 48.6 mg (74%) **279** als farbloses Öl erhalten.

1-(5-Isopropyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-3-en-2-yl)ethanon (**280**)



280

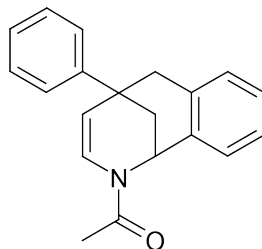
A: Nach **AAV 11A** aus **274** (18.7 mg, 0.0732 mmol) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 1 mL). Die Reaktionszeit betrug 5 h. Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan/EtOAc = 95:5, dann 9:1) gereinigt.

^V Aufgrund des geringen Anteils an Nebenisomer wurden nur die Signale des Hauptisomers beschrieben.

280: 17.6 mg (94%). Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.42$ (Al_2O_3 , n -Pentan/EtOAc = 9:1). IR (Film): $\tilde{\nu} = 3059, 2960, 2924, 2873, 1664, 1636, 1448, 1417, 1376 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.9 °C, TMS): $\delta = 0.97$ (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.01 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.74 (sept, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.78 (ddd, $J = 12.8/3.5/2.1 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH_2), 1.90 (dt_{br}, $J = 12.8/2.5 \text{ Hz}$, $0.95 \times 1 \text{ H}$, NCHCH_2), 1.99–2.06 (m, $0.05 \times 1 \text{ H}$, NCHCH_2), 2.12 (s, $0.95 \times 3 \text{ H}$, COCH_3), 2.50 (s, $0.05 \times 3 \text{ H}$, COCH_3), 2.72 (dd, $J = 16.6/1.5 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCCCH_2), 2.88 (d, $J = 16.6 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCCCH_2), 4.85 (dd, $J = 8.3/2.1 \text{ Hz}$, $0.95 \times 1 \text{ H}$, NCHCH), 4.96 (dd, $J = 8.4/2.1 \text{ Hz}$, $0.05 \times 1 \text{ H}$, NCHCH), 5.18 (t_{br}, $J = 3.1 \text{ Hz}$, $0.05 \times 1 \text{ H}$, NCHCH_2), 6.00 (t_{br}, $J = 3.0 \text{ Hz}$, $0.95 \times 1 \text{ H}$, NCHCH_2), 6.43 (dd, $J = 8.3/0.9 \text{ Hz}$, $0.95 \times 1 \text{ H}$, NCHCH), 7.03 (dd, $J = 8.4/1.0 \text{ Hz}$, $0.05 \times 1 \text{ H}$, NCHCH), 7.09 (d_{br}, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCCCH), 7.11–7.24 (m, 2 H, NCHCCCHCH , NCHCCHCH), 7.30 (dd, $J = 7.4/1.3 \text{ Hz}$, $0.05 \times 1 \text{ H}$, NCHCCH), 7.53 (dd, $J = 7.5/1.4 \text{ Hz}$, $0.95 \times 1 \text{ H}$, NCHCCH) ppm. Rotamerenverhältnis: 95:5. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 22.2 °C, TMS):^V $\delta = 17.08$ (q, 1 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.30 (q, 1 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.57 (q, 1 C, COCH_3), 30.72 (t, 1 C, NCHCH_2), 35.16 (d, 1 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 35.88 (s, 1 C, NCHCH_2C), 39.52 (t, 1 C, NCHCCCH_2), 47.09 (d, 1 C, NCHCH_2), 114.40 (d, 1 C, NCHCH), 124.13 (d, 1 C, NCHCH), 126.26 (d, 1 C, NCHCCHCH), 127.52 (d, 1 C, NCHCCCHCH), 128.87 (d, 1 C, NCHCCCH), 129.71 (d, 1 C, NCHCCH), 136.00 (s, 1 C, NCHCC), 136.13 (s, 1 C, NCHC), 167.30 (s, 1 C, CO) ppm. M ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$) = 255.36. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 256 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 242 (25). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$, 255.1623; gef. 255.1622.

B: Nach **AAV 11B** aus **274** (70.5 mg, 0.276 mmol) und H_2O (49.7 mg, 2.76 mmol, 49.7 μL) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 5 mL). Es wurden 59.0 mg (84%) **280** als farbloses Öl erhalten.

1-(5-Phenyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-3-en-2-yl)ethanon (281)



281

A: Nach **AAV 11A** aus **275** (54.9 mg, 0.190 mmol) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 2 mL). Die Reaktionszeit betrug 20 h. Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , Gradient *n*-Pentan/EtOAc = 95:5, dann 9:1) gereinigt.

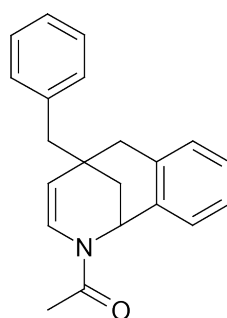
281: 53.4 mg (97%). Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.25$ (Al_2O_3 , *n*-Pentan/EtOAc = 9:1). IR (Film): $\tilde{\nu} = 3059, 3023, 2925, 1667, 1631, 1445, 1414, 1376 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.7 °C, TMS): $\delta = 2.15$ (s, $0.95 \times 3 \text{ H}$, COCH_3), 2.22–2.32 (m, $0.05 \times 1 \text{ H}$, $0.95 \times 2 \text{ H}$, NCHCH_2), 2.32–2.38 (dt, $J = 12.7/2.3 \text{ Hz}$, $0.05 \times 1 \text{ H}$, NCHCH_2), 2.53 (s, $0.05 \times 3 \text{ H}$, COCH_3), 3.14 (dd, $J = 16.4/1.9 \text{ Hz}$, $0.05 \times 1 \text{ H}$, NCHCCCH_2), 3.16 (d, $J = 16.5 \text{ Hz}$, $0.95 \times 1 \text{ H}$, NCHCCCH_2), 3.35 (d, $J = 16.5 \text{ Hz}$, $0.95 \times 1 \text{ H}$, NCHCCCH_2), 3.39 (d, $J = 16.4 \text{ Hz}$, $0.05 \times 1 \text{ H}$, NCHCCCH_2), 5.11 (dd, $J = 8.3/1.2 \text{ Hz}$, $0.95 \times 1 \text{ H}$, NCHCH), 5.19 (dd, $J = 8.5/2.3 \text{ Hz}$, $0.05 \times 1 \text{ H}$, NCHCH), 5.28 (t_{br} , $J = 3.0 \text{ Hz}$, $0.05 \times 1 \text{ H}$, NCHCH_2), 6.12 (t_{br} , $J = 3.0 \text{ Hz}$, $0.95 \times 1 \text{ H}$, NCHCH_2), 6.52 (dd, $J = 8.3/0.9 \text{ Hz}$, $0.95 \times 1 \text{ H}$, NCHCH), 7.11–7.33 (m, $0.05 \times 1 \text{ H}$, 4 H, NCHCH , NCHCCCH , NCHCCCHCH , NCHCCHCH , $\text{CH}_{\text{Ph,p}}$), 7.33–7.45 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ph,m}}$), 7.45–7.54 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Ph,o}}$), 7.57 (d, $J = 7.5/1.5 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCCH) ppm. Rotamerenverhältnis: 95:5. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 22.9 °C, TMS):^V $\delta = 21.52$ (q, 1 C, COCH_3), 35.48 (t, 1 C, NCHCH_2), 37.53 (t, 1 C, NCHCH_2C), 42.58 (t, 1 C, NCHCCCH_2), 47.39 (d, 1 C, NCHCH_2), 115.76 (d, 1 C, NCHCH), 124.07 (d, 1 C, NCHCH), 125.62 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ph,o}}$), 126.63 (d, 1 C, CH_{Ar}), 126.68 (d, 1 C, CH_{Ar}), 127.78 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ph,p}}$), 128.64 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Ph,m}}$), 128.78 (d, 1 C, NCHCCCH), 129.76

(d, 1 C, NCHCCH), 135.48 (s, 1 C, C_{Ar}), 135.51 (s, 1 C, C_{Ar}), 146.66 (s, 1 C, C_{Ph}), 167.33 (s, 1 C, CO) ppm. M (C₂₀H₁₉NO) = 289.38. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 290 (100, [M+H]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₀H₁₉NO, 289.1467; gef. 289.1469.

B: Nach **AAV 11B** aus **275** (70.1 mg, 0.242 mmol) und H₂O (43.6 mg, 2.42 mmol, 43.6 µL) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 5 mL). Es wurden 56.4 mg (80%) **281** als farbloses Öl erhalten.

C: Nach **AAV 11C** aus **275** (86.4 mg, 0.272 mmol) und H₂O (49.0 mg, 2.72 mmol, 49.0 µL) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 4 mL) und Acetylchlorid (42.7 mg, 0.544 mmol, 38.8 µL). Es wurden 68.4 mg (79%) **281** als farbloses Öl erhalten.

1-(5-Benzyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-3-en-2-yl)ethanon (**268**)



268

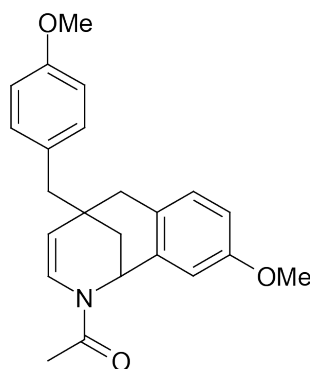
A: Nach **AAV 11A** aus **267** (44.3 mg, 0.146 mmol) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 2 mL). Die Reaktionszeit betrug 3 h. Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan/EtOAc = 95:5, dann 9:1) gereinigt.

268: 42.9 mg (97%). Farbloser Feststoff, Smp.: 116–117 °C. DC: *R_f* = 0.30 (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3060, 3025, 2919, 2848, 1665, 1632, 1451, 1417, 1376 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.8 °C, TMS): δ = 1.80–1.98 (m, 2 H, NCHCH₂), 2.08 (s, 0.95 × 3 H, COCH₃), 2.46 (s, 0.05 × 1 H, COCH₃), 2.72 (d_{br}, *J* = 16.6 Hz, 1 H, NCHCCCH₂), 2.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H, CH₂Ph), 2.89 (d, *J* = 13.2 Hz,

1 H, CH₂Ph), 2.90 (d, $J = 16.6$ Hz, 1 H, NCHCCCH₂), 4.88 (dd, $J = 8.3/1.6$ Hz, 0.95×1 H, NCHCH), 5.00 (dd, $J = 8.4/2.1$ Hz, 0.05×1 H, NCHCH), 5.15 (t_{br}, $J = 3.1$ Hz, 0.05×1 H, NCHCH₂), 5.99 (t_{br}, $J = 3.0$ Hz, 0.95×1 H, NCHCH₂), 6.39 (dd, $J = 8.3/0.9$ Hz, 0.95×1 H, NCHCH), 7.01 (dd, $J = 8.4/1.1$ Hz, 0.05×1 H, NCHCH), 7.04 (d_{br}, $J = 7.2$ Hz, 1 H, NCHCCCH), 7.07–7.19 (m, 2 H, NCHCCCHCH, NCHCCHCH), 7.19–7.28 (m, 3 H, CH_{Ph,o}, CH_{Ph,p}), 7.28–7.36 (m, 2 H, CH_{Ph,m}), 7.49 (dd, $J = 7.4/1.6$ Hz, 1 H, NCHCCH) ppm. Rotamerenverhältnis: 95:5. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 18.4 °C, TMS):^V $\delta = 21.50$ (q, 1 C, COCH₃), 33.59 (t, 1 C, NCHCH₂), 34.22 (s, 1 C, NCHCH₂C), 41.62 (t, 1 C, NCHCCCH₂), 47.07 (d, 1 C, NCHCH₂), 47.14 (t, 1 C, CH₂Ph), 115.14 (d, 1 C, NCHCH), 123.97 (d, 1 C, NCHCH), 126.37 (d, 1 C, CH_{Ar}), 126.43 (d, 1 C, CH_{Ar}), 127.54 (d, 1 C, NCHCCCHCH), 128.01 (d, 2 C, CH_{Bn,m}), 128.68 (d, 1 C, NCHCCCH), 129.72 (d, 1 C, NCHCCH), 130.52 (d, 2 C, CH_{Bn,o}), 135.52 (s, 1 C, NCHCC), 135.83 (s, 1 C, NCHC), 137.14 (s, 1 C, C_{Bn}), 167.30 (s, 1 C, CO) ppm. M (C₂₁H₂₁NO) = 303.41. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 304 (100, [M+H]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₁H₂₁NO, 303.1623; gef. 303.1649.

B: Nach **AAV 11B** aus **267** (69.4 mg, 0.229 mmol) und H₂O (41.2 mg, 2.29 mmol, 41.2 μ L) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 5 mL). Es wurden 56.2 mg (81%) **268** als farbloser Feststoff erhalten.

1-(7⁴-Methoxy-5-(4-methoxybenzyl)-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-3-en-2-yl)ethanon (**277**)



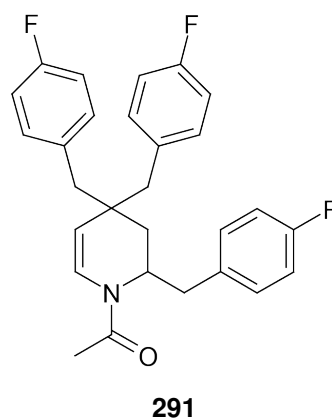
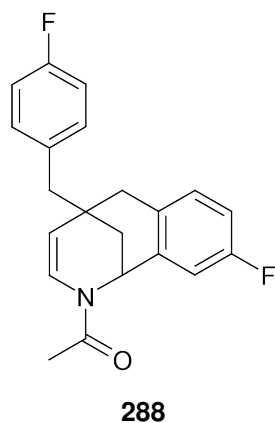
277

A: Nach **AAV 11A** aus **269** (19.0 mg, 0.0523 mmol) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 1 mL). Die Reaktionszeit betrug 2 h. Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , Gradient *n*-Pentan/EtOAc = 9:1, dann 8:2) gereinigt.

277: 17.9 mg (94%). Farbloser Feststoff, Smp.: 124–126 °C. DC: $R_f = 0.15$ (Al_2O_3 , *n*-Pentan/EtOAc = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3059, 2997, 2910, 2833, 1665, 1632, 1611, 1512, 1450, 1415, 1376, 1424 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 21.8 °C, TMS): $\delta = 1.80$ (ddd, $J = 12.7/2.7/2.0 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH_2), 1.84 (ddd, $J = 12.7/3.4/2.0 \text{ Hz}$, $0.96 \times 1 \text{ H}$, NCHCH_2), 1.89–1.93 (m, $0.04 \times 1 \text{ H}$, NCHCH_2), 2.09 (s, $0.96 \times 3 \text{ H}$, $\text{C}=\text{OCH}_3$), 2.45 (s, $0.04 \times 1 \text{ H}$, $\text{C}=\text{OCH}_3$), 2.64 (dd, $J = 16.1/1.3 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCCCH_2), 2.70 (d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 2.81 (d, $J = 16.1 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCCCH_2), 2.83 (d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 3.74 (s, $0.96 \times 3 \text{ H}$, OCH_3), 3.76 (s, $0.04 \times 3 \text{ H}$, OCH_3), 3.80 (s, $0.04 \times 3 \text{ H}$, OCH_3), 3.80 (s, $0.96 \times 3 \text{ H}$, OCH_3), 4.85 (dd, $J = 8.2/2.0 \text{ Hz}$, $0.96 \times 1 \text{ H}$, NCHCH), 4.97 (dd, $J = 8.4/2.1 \text{ Hz}$, $0.04 \times 1 \text{ H}$, NCHCH), 5.09 (t_{br} , $J = 3.1 \text{ Hz}$, $0.04 \times 1 \text{ H}$, NCHCH_2), 5.93 (t_{br} , $J = 3.0 \text{ Hz}$, $0.96 \times 1 \text{ H}$, NCHCH_2), 6.39 (dd, $J = 8.2/1.0 \text{ Hz}$, $0.96 \times 1 \text{ H}$, NCHCH), 6.74 (dd, $J = 8.4/2.8 \text{ Hz}$, $0.96 \times 1 \text{ H}$, NCHCCCHCH), 5 6.77–6.80 (m, $0.04 \times 3 \text{ H}$, NCHCCCHCH , $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$), 6.81–6.88 (m, $0.96 \times 2 \text{ H}$, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$), 6.95 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, $0.96 \times 1 \text{ H}$, NCHCCCH), 6.98–7.02 (m, $0.04 \times 3 \text{ H}$, NCHCH , NCHCCCH , NCHCCH), 7.04 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, $0.96 \times 1 \text{ H}$, NCHCCH), 7.09–7.15 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$) ppm. Rotamerenverhältnis: 96:4. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 22.1 °C, TMS):^V $\delta = 21.57$ (q, 1 C, $\text{C}=\text{OCH}_3$), 33.70 (t, 1 C, NCHCH_2), 34.48 (s, 1 C, NCHCH_2C), 40.93 (t, 1 C, NCHCCCH_2), 46.29 (t, 1 C, CH_2Ph), 47.39 (d, 1 C, NCHCH_2), 55.24 (q, 1 C, OCH_3), 55.31 (q, 1 C, OCH_3), 113.32 (d, 1 C, NCHCCH), 113.43 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$), 114.86 (d, 1 C, NCHCCCHCH), 115.24 (d, 1 C, NCHCH), 123.97 (d, 1 C, NCHCH), 127.59 (s, 1 C, NCHCC), 129.29 (s, 1 C, C_{Bn}), 129.61 (d, 1 C, NCHCCCH), 131.45 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$), 136.86 (s, 1 C, NCHC), 158.01 (s, 1 C, NCHCCHCH), 158.26 (s, 1 C, $\text{C}_{\text{Bn,p}}$), 167.32 (s, 1 C, $\text{C}=\text{O}$) ppm. M ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3$) = 363.46. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 364 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3$, 363.1834; gef. 363.1823.

B: Nach **AAV 11B** aus **269** (70.7 mg, 0.195 mmol) und H₂O (35.0 mg, 1.95 mmol, 35.0 µL) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 3 mL). Es wurden 55.1 mg (78%) **277** als farbloser Feststoff erhalten.

**1-(7⁴-Fluor-5-(4-fluorbenzyl)-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]-octaphan-3-en-2-yl)ethanon (288) und
1-(2,4,4-Tris(4-fluorbenzyl)-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)-ethanon (291)**



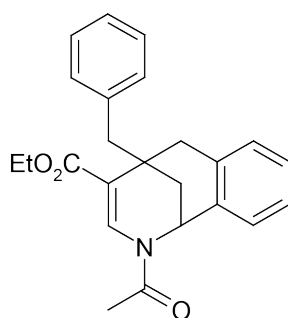
Eine Lösung von **270** (67.4 mg, 0.199 mmol) und H₂O (53.6 mg, 2.98 mmol, 63.6 µL) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 3 mL) wurde in der Mikrowelle für 1 h auf 100 °C erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, *c* = 1.0 M) abgebrochen und die wässrige Phase anschließend viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in CH₂Cl₂ gelöst und bei Raumtemperatur mit Acetylchlorid (31.2 mg, 0.397 mmol, 28.3 µL) versetzt. Nach 2 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, *c* = 1.0 M) beendet und die wässrige Phase anschließend viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan/EtOAc = 95:5, dann 9:1) gereinigt.

288: 8.7 mg (13%). Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.28$ (Al_2O_3 , n -Pentan/EtOAc = 9:1). IR (Film): $\tilde{\nu} = 2956, 2924, 2852, 1729, 1667, 1633, 1610, 1496, 1449, 1433, 1416, 1377, 1348 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 19.6 °C, TMS): $\delta = 1.76\text{--}1.89$ (m, 2 H, NCHCH_2), 2.10 (s, 3 H, COCH_3), 2.68 (d_{br} , $J = 16.1 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCHCCH_2), 2.75 (d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 2.82 (d_{br} , $J = 16.1 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCHCCH_2), 2.87 (d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 4.83 (dd, $J = 8.3/1.8 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH), 5.94 (t_{br} , $J = 2.9 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH_2), 6.41 (dd, $J = 8.3/0.9 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH), 6.87 (td, $J = 8.4/2.8 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCCCHCH), 6.97–7.05 (m, 3 H, NCHCCCH , $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$), 7.13–7.19 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$), 7.22 (dd, $J = 9.4/2.8 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCCH) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 19.6 °C, TMS): $\delta = 21.50$ (q, 1 C, COCH_3), 33.27 (t, 1 C, NCHCH_2), 34.30 (s, 1 C, NCHCHC), 41.07 (t, 1 C, NCHCHCCH_2), 46.22 (t, 1 C, CH_2Ph), 46.86 (d, 1 C, NCHCH_2), 114.54 (d, 1 C, NCHCH), 114.87 (d, $J_{\text{CF}} = 21.5 \text{ Hz}$, 1 C, NCHCCCHCH), 114.95 (d, $J_{\text{CF}} = 21.2 \text{ Hz}$, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$), 115.97 (d, $J_{\text{CF}} = 21.1 \text{ Hz}$, 1 C, NCHCCH), 124.22 (d, 1 C, NCHCH), 130.03 (d, $J_{\text{CF}} = 7.8 \text{ Hz}$, 1 C, NCHCCCH), 130.91 (d, $J_{\text{CF}} = 2.8 \text{ Hz}$, 1 C, NCHCC), 131.84 (d, $J_{\text{CF}} = 7.8 \text{ Hz}$, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$), 132.70 (d, $J_{\text{CF}} = 3.2 \text{ Hz}$, 1 C, C_{Bn}), 137.47 (d, $J_{\text{CF}} = 7.3 \text{ Hz}$, 1 C, NCHC), 161.22 (d, $J_{\text{CF}} = 245.2 \text{ Hz}$, 1 C, NCHCCHCF), 161.78 (d, $J_{\text{CF}} = 245.2 \text{ Hz}$, 1 C, $\text{C}_{\text{Bn,p}}$), 167.37 (s, 1 C, CO) ppm. M ($\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}$) = 339.39. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 340 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}$, 339.1435; gef. 339.1433.

291: 13.1 mg (15%). Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.22$ (Al_2O_3 , n -Pentan/EtOAc = 9:1). IR (Film): $\tilde{\nu} = 3064, 3041, 3002, 2925, 2856, 1671, 1668, 1643, 1602, 1509, 1446, 1416, 1380, 1337, 1221 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 120.0 °C, TMS): $\delta = 1.65$ (dd, $J = 14.3/5.4 \text{ Hz}$, 1 H, $\text{NCHCH}_2\text{CCH}_2$), 1.79 (dd, $J = 14.3/6.4 \text{ Hz}$, 1 H, $\text{NCHCH}_2\text{CCH}_2$), 1.87 (s, 3 H, COCH_3), 2.55 (s, 2 H, CH_2Ph), 2.63–2.75 (m, 2 H, CH_2Ph , NCHCH_2Ph), 2.87 (d, $J = 13.5 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2Ph), 3.06 (dd, $J = 13.5/5.4 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH_2Ph), 4.35–4.48 (m, 1 H, NCHCH_2), 4.88 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH), 6.53 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH), 6.79–7.00 (m, 8 H, CH_{Ar}), 7.02–7.13 (m, 4 H, $\text{CH}_{\text{Ar,o}}$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 120.0 °C): $\delta = 21.71$ (q, 1 C, COCH_3), 35.71 (t, 1 C, $\text{NCHCH}_2\text{CCH}_2$), 37.85 (s, 1 C, NCHCHC), 38.91 (t, 1 C, NCHCH_2Ph),

45.42 (t, 1 C, CH₂Ph), 47.41 (t, 1 C, CH₂Ph), 51.39 (d, 1 C, NCHCH₂), 114.80 (d, $J_{\text{CF}} = 21.1$ Hz, 2 C, CH_{Ar,m}), 115.08 (d, $J_{\text{CF}} = 21.1$ Hz, 2 C, CH_{Ar,m}), 115.35 (d, $J_{\text{CF}} = 21.3$ Hz, 2 C, CH_{Ar,m}), 116.34 (d, 1 C, NCHCH), 125.50 (d, 1 C, NCHCH), 130.87 (d, $J_{\text{CF}} = 7.8$ Hz, 2 C, CH_{Ar,o}), 132.10 (d, $J_{\text{CF}} = 7.8$ Hz, 2 C, CH_{Ar,o}), 132.30 (d, $J_{\text{CF}} = 7.8$ Hz, 2 C, CH_{Ar,o}), 133.50 (d, $J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz, 1 C, C_{Ar}), 133.68 (d, $J_{\text{CF}} = 3.3$ Hz, 1 C, C_{Ar}), 134.61 (d, $J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz, 1 C, C_{Ar}), 161.97 (d, $J_{\text{CF}} = 244.5$ Hz, 1 C, CF), 162.01 (d, $J_{\text{CF}} = 245.6$ Hz, 1 C, CF), 162.14 (d, $J_{\text{CF}} = 244.1$ Hz, 1 C, CF), 167.97 (s, 1 C, CO) ppm. M (C₂₈H₂₆F₃NO) = 449.52. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 450 (100, [M+H]⁺). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ ber. für C₂₈H₂₇F₃NO, 450.2045; gef. 450.2039.

2-Acetyl-5-benzyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-3-en-4-carbonsäureethylester (295)



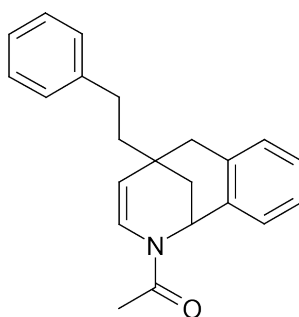
295

Eine Lösung von **276** (49.1 mg, 0.131 mmol) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 4 mL) wurde in der Mikrowelle für 1 h auf 80 °C erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, $c = 1.0$ M) abgebrochen und die wässrige Phase anschließend viermal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan/EtOAc = 95:5, dann 9:1) gereinigt.

295: 43.3 mg (88%). Farbloser Feststoff, Smp.: 65–68 °C. DC: $R_f = 0.31$ (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3060, 3026, 2978, 1927, 2870, 1699, 1683, 1610, 1453, 1376, 1227, 1213$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 22.6 °C, TMS): $\delta = 1.33$

(t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.81 (dd, $J = 13.0/3.6$ Hz, 1 H, NCHCH_2), 1.91 (dt, $J = 13.0/2.5$ Hz, 1 H, NCHCH_2), 2.18 (s, 3 H, COCH_3), 2.89 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H, NCHCCCH_2), 3.04 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H, CH_2Ph), 3.51 (m, 2 H, NCHCCCH_2 , CH_2Ph), 4.20 (dq, $J = 10.8/7.1$ Hz, 1 H, CH_2CH_3), 4.29 (dq, $J = 10.8/7.1$ Hz, 1 H, CH_2CH_3), 5.89 (t_{br}, $J = 2.9$ Hz, 1 H, NCHCH_2), 7.09–7.16 (m, 4 H, NCHCCCH , NCHCCHCH , $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$), 7.16–7.23 (m, 2 H, NCHCCCHCH , $\text{CH}_{\text{Bn,p}}$), 7.23–7.30 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$), 7.44 (d_{br}, $J = 7.8$ Hz, 1 H, NCHCCH), 7.61 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H, $\text{NCH}=\text{C}$) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 18.4 °C, TMS): $\delta = 14.41$ (q, 1 C, CH_2CH_3), 21.53 (q, 1 C, COCH_3), 33.79 (t, 1 C, NCHCH_2), 35.85 (s, 1 C, NCHCH_2C), 40.99 (t, 1 C, NCHCCCH_2), 43.26 (t, 1 C, CH_2Ph), 46.85 (d, 1 C, NCHCH_2), 60.07 (t, 1 C, CH_2CH_3), 114.14 (s, 1 C, $\text{NCH}=\text{C}$), 126.32 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Bn,p}}$), 126.44 (d, 1 C, NCHCCHCH), 127.86 (d, 1 C, NCHCCCHCH), 127.97 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$), 129.01 (d, 1 C, NCHCCCH), 129.56 (d, 1 C, NCHCCH), 130.60 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$), 134.80 (s, 1 C, NCHCC), 135.85 (s, 1 C, NCHCC ; d, 1 C, $\text{NCH}=\text{C}$), 137.74 (s, 1 C, C_{Bn}), 166.42 (s, 1 C, CO_2Et), 168.31 (s, 1 C, COCH_3) ppm. M ($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3$) = 375.47. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 376 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3$, 375.1834; gef. 375.1849.

1-(5-(2-Phenylethyl)-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-3-en-2-yl)ethanon (278)

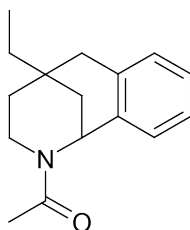


278

A: Nach **AAV 11A** aus **272** (18.9 mg, 0.0595 mmol) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 1 mL). Die Reaktionszeit betrug 23 h. Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , Gradient n -Pentan/EtOAc = 95:5, dann 9:1) gereinigt.

278: 18.0 mg (95%). Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.34$ (Al_2O_3 , n -Pentan/EtOAc = 9:1). IR (Film): $\tilde{\nu} = 3060, 3024, 2921, 2853, 1666, 1633, 1452, 1416, 1376 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.7 °C, TMS): $\delta = 1.78\text{--}1.93$ (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 1.90 (ddd, $J = 12.6/3.3/2.0 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH_2), 1.97 (dt_{br}, $J = 12.6/2.3 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH_2), 2.14 (s, $0.96 \times 3 \text{ H}$, COCH_3), 2.51 (s, $0.04 \times 3 \text{ H}$, COCH_3), 2.61–2.77 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.80 (d, $J = 16.5 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCCCH_2), 2.90 (d, $J = 16.5 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCCCH_2), 4.87 (dd, $J = 8.2/2.0 \text{ Hz}$, $0.96 \times 1 \text{ H}$, NCHCH), 4.98 (dd, $J = 8.5/2.0 \text{ Hz}$, $0.04 \times 1 \text{ H}$, NCHCH), 5.22 (t_{br}, $J = 3.1 \text{ Hz}$, $0.04 \times 1 \text{ H}$, NCHCH_2), 6.05 (t_{br}, $J = 3.0 \text{ Hz}$, $0.96 \times 1 \text{ H}$, NCHCH_2), 6.47 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, $0.96 \times 1 \text{ H}$, NCHCH), 7.09 (d_{br}, $J = 7.4 \text{ Hz}$, $0.04 \times 1 \text{ H}$, 1 H, NCHCH , NCHCCCH), 7.12–7.25 (m, 5 H, NCHCCCHCH , NCHCCHCH , $\text{CH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,o}}$, $\text{CH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,p}}$), 7.27–7.37 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,m}}$), 7.54 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCCH) ppm. Rotamerenverhältnis: 96:4. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 18.9 °C, TMS):^V $\delta = 21.62$ (q, 1 C, COCH_3), 30.30 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 33.13 (t, 1 C, NCHCH_2), 33.42 (s, 1 C, NCHCH_2C), 42.38 (t, 1 C, NCHCCCH_2), 42.81 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 47.10 (d, 1 C, NCHCH_2), 115.35 (d, 1 C, NCHCH), 124.32 (d, 1 C, NCHCH), 125.89 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,p}}$), 126.48 (d, 1 C, NCHCCHCH), 127.65 (d, 1 C, NCHCCCHCH), 128.30 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,o}}$), 128.48 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,m}}$), 128.74 (d, 1 C, NCHCCCH), 129.85 (d, 1 C, NCHCCH), 135.59 (s, 1 C, NCHCC), 136.10 (s, 1 C, NCHC), 142.44 (s, 1 C, $\text{C}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}}$), 167.38 (s, 1 C, CO) ppm. M ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$) = 317.43. MS (CI, CH_5^+) m/z (%): 318 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$, 317.1780; gef. 317.1773.

B: Nach **AAV 11C** aus **272** (50.6 mg, 0.159 mmol) und H_2O (28.7 mg, 1.59 mmol, 28.7 μL) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 3 mL) und Acetylchlorid (25.0 mg, 0.319 mmol, 22.8 μL). Es wurden 38.4 mg (76%) **278** als farbloses Öl erhalten.

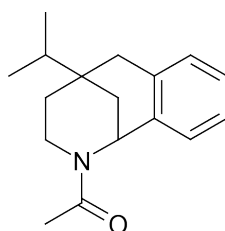
1-(5-Ethyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-2-yl)-ethanon (284)**284**

Nach **AAV 12** aus **279** (59.7 mg, 0.247 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) und NaBH_4 (18.7 mg, 0.495 mmol) in TFA (2 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , Gradient *n*-Pentan/EtOAc = 9:1, dann 8:2) gereinigt.

284: 53.6 mg (89%). Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.34$ (Al_2O_3 , *n*-Pentan/EtOAc = 8:2). IR (Film): $\tilde{\nu} = 3060, 3020, 2962, 2924, 2849, 1638, 1491, 1421 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 20.7 °C, TMS): $\delta = 0.92$ (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 1.32–1.43 (m, 2 H, CH_2CH_3), 1.43–1.52 (m, 0.30 \times 1 H, NCH_2CH_2), 1.43–1.55 (m, 0.70 \times 1 H, NCH_2CH_2), 1.56–1.63 (m, 1 H, NCH_2CH_2), 1.65 (ddd, $J = 12.9/3.2/1.7 \text{ Hz}$, 0.70 \times 1 H, NCHCH_2), 1.69–1.74 (m, 1 H, NCHCH_2), 1.77 (dt, $J = 12.5/2.6 \text{ Hz}$, 0.30 \times 1 H, NCHCH_2), 2.02 (s, 0.70 \times 3 H, COCH_3), 2.34 (s, 0.30 \times 3 H, COCH_3), 2.38 (td, $J = 13.7/3.7 \text{ Hz}$, 0.30 \times 1 H, NCH_2CH_2), 2.71 (d, $J = 17.7 \text{ Hz}$, 0.70 \times 1 H, NCHCCCH_2), 2.74 (d, $J = 17.7 \text{ Hz}$, 0.30 \times 1 H, NCHCCCH_2), 2.81 (d, $J = 17.7 \text{ Hz}$, 0.30 \times 1 H, NCHCCCH_2), 2.82 (d, $J = 17.7 \text{ Hz}$, 0.70 \times 1 H, NCHCCCH_2), 2.92 (td, $J = 13.5/3.7 \text{ Hz}$, 0.70 \times 1 H, NCH_2CH_2), 3.46 (dd_{br}, $J = 13.6/5.6 \text{ Hz}$, 0.70 \times 1 H, NCH_2CH_2), 4.37 (dd, $J = 13.7/5.7 \text{ Hz}$, 0.30 \times 1 H, NCH_2CH_2), 5.00 (t_{br}, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 0.30 \times 1 H, NCHCH_2), 5.98 (t_{br}, $J = 2.9 \text{ Hz}$, 0.70 \times 1 H, NCHCH_2), 7.08–7.16 (m, 0.30 \times 1 H, 2 H, NCHCCH , NCHCCCH , NCHCCHCH), 7.17–7.25 (m, 1 H, NCHCCCHCH), 7.28 (dd, $J = 7.5/1.0 \text{ Hz}$, 0.70 \times 1 H, NCHCCH) ppm. Rotamerenverhältnis: 70:30. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 20.1 °C, TMS): $\delta = 7.27$ (q, 1 C, CH_2CH_3 , NI), 7.31 (q, 1 C, CH_2CH_3 , HI), 21.97 (q, 1 C, COCH_3 , NI), 22.00 (q, 1 C, COCH_3 , HI), 31.49 (s, 1 C, NCHCH_2C , HI), 31.52 (s, 1 C, NCHCH_2C , NI), 34.75

(t, 1 C, NCH₂CH₂, NI), 36.12 (t, 1 C, NCHCH₂, HI), 36.88 (t, 1 C, NCH₂CH₂, NI), 36.94 (t, 1 C, CH₂CH₃, HI, NI), 37.16 (t, 1 C, NCHCH₂, NI), 37.69 (t, 1 C, NCH₂CH₂, HI), 38.59 (t, 1 C, NCHCCCH₂, HI), 38.64 (t, 1 C, NCHCCCH₂, NI), 39.99 (t, 1 C, NCH₂CH₂, HI), 47.59 (d, 1 C, NCHCH₂, HI), 53.87 (d, 1 C, NCHCH₂, NI), 126.07 (d, 1 C, NCHCCHCH, NI), 126.17 (d, 1 C, NCHCCHCH, HI), 127.55 (d, 1 C, NCHCCCHCH, HI), 127.84 (d, 1 C, NCHCCCH, HI), 127.98 (d, 1 C, NCHCCCHCH, NI), 128.23 (d, 1 C, NCHCCH, NI), 128.32 (d, 1 C, NCHCCCH, NI), 129.22 (d, 1 C, NCHCCH, HI), 134.52 (s, 1 C, NCHC, NI), 135.49 (s, 1 C, NCHC, HI), 137.92 (s, 1 C, NCHCC, HI), 138.12 (s, 1 C, NCHCC, NI), 167.75 (s, 1 C, CO, NI), 168.40 (s, 1 C, CO, HI) ppm. M (C₁₆H₂₁NO) = 243.35. MS (APCI+) *m/z* (%): 509 (100, [2M+Na]⁺), 266 (67, [M+Na]⁺), 244 (100, [M+H]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₁₆H₂₁NO, 243.1623; gef. 243.1624.

1-(5-Isopropyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-2-yl)-ethanon (285)



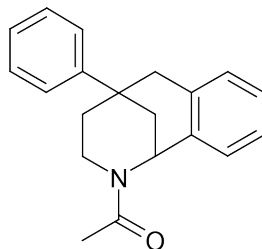
285

Nach **AAV 12** aus **280** (41.2 mg, 0.161 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) und NaBH₄ (12.2 mg, 0.322 mmol) in TFA (2 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan/EtOAc = 9:1, dann 8:2) gereinigt.

285: 37.6 mg (91%). Farbloser Feststoff, Smp.: 59–62 °C. DC: *R_f* = 0.34 (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 8:2). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3061, 3019, 2971, 2958, 2940, 2875, 1627, 1489, 1466, 1427 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 18.7 °C, TMS): δ = 0.92 (m, 6 H, CH(CH₃)₂), 1.41–1.55 (m, 2 H, CH(CH₃)₂, NCH₂CH₂), 1.62–1.72 (m, 0.70 × 1 H,

1 H, NCHCH₂, NCH₂CH₂), 1.72–1.81 (m, 1 H, NCHCH₂), 1.81 (dt, $J = 12.6/2.7$ Hz, 0.30×1 H, NCHCH₂), 2.02 (s, 0.70×3 H, COCH₃), 2.34 (s, 0.30×3 H, COCH₃), 2.39 (td, $J = 13.7/3.7$ Hz, 0.30×1 H, NCH₂CH₂), 2.68 (d, $J = 17.9$ Hz, 0.70×1 H, NCHCCCH₂), 2.71 (d, $J = 17.9$ Hz, 0.30×1 H, NCHCCCH₂), 2.83 (d, $J = 17.9$ Hz, 0.30×1 H, NCHCCCH₂), 2.84 (d, $J = 17.9$ Hz, 0.70×1 H, NCHCCCH₂), 2.92 (td, $J = 13.6/3.6$ Hz, 0.70×1 H, NCH₂CH₂), 3.48 (dd_{br}, $J = 13.6/5.3$ Hz, 0.70×1 H, NCH₂CH₂), 4.38 (dd_{br}, $J = 13.7/5.8$ Hz, 0.30×1 H, NCH₂CH₂), 5.01 (t_{br}, $J = 3.0$ Hz, 0.30×1 H, NCHCH₂), 5.97 (t_{br}, $J = 3.0$ Hz, 0.70×1 H, NCHCH₂), 7.10–7.17 (m, 0.30×1 H, 2 H, NCHCCH, NCHCCCH, NCHCCHCH), 7.18–7.25 (m, 1 H, NCHCCCHCH), 7.27–7.31 (m, 0.70×1 H, NCHCCH) ppm. Rotamerenverhältnis: 70:30. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 21.1 °C, TMS): $\delta = 16.45$ (q, 1 C, CH(CH₃)₂, HI, NI), 16.56 (q, 1 C, CH(CH₃)₂, NI), 16.61 (q, 1 C, CH(CH₃)₂, HI), 21.94 (q, 1 C, COCH₃, NI), 21.97 (q, 1 C, COCH₃, HI), 33.74 (s, 1 C, NCHCH₂C, HI), 33.78 (s, 1 C, NCHCH₂C, NI), 34.48 (t, 1 C, NCHCH₂, HI), 34.54 (t, 1 C, NCH₂CH₂ oder NCHCH₂, NI), 34.70 (t, 1 C, NCH₂CH₂ oder NCHCH₂, NI), 35.32 (t, 1 C, NCH₂CH₂, HI), 35.56 (t, 1 C, NCH₂CH₂, NI), 35.83 (t, 1 C, NCHCCCH₂, HI, NI), 38.57 (d, 1 C, CH(CH₃)₂, HI, NI), 39.97 (t, 1 C, NCH₂CH₂, HI), 47.56 (d, 1 C, NCHCH₂, HI), 53.85 (d, 1 C, NCHCH₂, NI), 126.02 (d, 1 C, NCHCCHCH, NI), 126.12 (d, 1 C, NCHCCHCH, HI), 127.54 (d, 1 C, NCHCCCHCH, HI), 127.97 (d, 1 C, NCHCCCHCH oder NCHCCH, NI), 128.05 (d, 1 C, NCHCCCH, HI), 128.15 (d, 1 C, NCHCCCHCH oder NCHCCH, NI), 128.53 (d, 1 C, NCHCCCH, NI), 129.19 (d, 1 C, NCHCCH, HI), 134.58 (s, 1 C, NCHC, NI), 135.58 (s, 1 C, NCHC, HI), 138.05 (s, 1 C, NCHCC, HI), 138.27 (s, 1 C, NCHCC, NI), 167.73 (s, 1 C, CO, NI), 168.41 (s, 1 C, CO, HI) ppm. M (C₁₇H₂₃NO) = 257.38. MS (EI, 70 eV) m/z (%): 257.1 (45, M⁺), 214.1 (100, [M+H]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₁₇H₂₃NO, 257.1780; gef. 257.1786.

1-(5-Phenyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-2-yl)-ethanon (286)



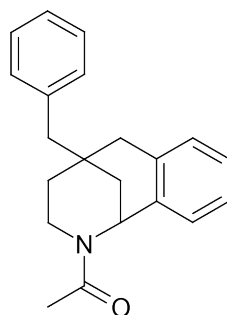
286

Nach **AAV 12** aus **281** (68.4 mg, 0.236 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) und NaBH_4 (17.9 mg, 0.473 mmol) in TFA (2 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , Gradient *n*-Pentan/EtOAc = 9:1, dann 8:2) gereinigt.

286: 57.9 mg (84%). Farbloser Feststoff, Smp.: 129–130 °C. DC: R_f = 0.22 (Al_2O_3 , *n*-Pentan/EtOAc = 8:2). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3061, 3021, 2956, 2914, 2872, 1624, 1490, 1438, 1425 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 19.4 °C, TMS): δ = 1.76–1.88 (m, 1 H, NCH_2CH_2), 2.04 (s, 0.73×3 H, COCH_3), 2.02–2.11 (m, 1 H, NCH_2CH_2), 2.23–2.31 (m, 0.73×2 H, NCHCH_2), 2.29–2.37 (m, 0.27×2 H, NCHCH_2), 2.40 (s, 0.27×3 H, COCH_3), 2.56 (td, J = 13.8/3.7 Hz, $0.27 \text{ H} \times 1 \text{ H}$, NCH_2CH_2), 3.11 (td, J = 13.7/3.5 Hz, $0.73 \times 1 \text{ H}$, NCH_2CH_2), 3.13 (d_{br}, J = 17.9 Hz, 1 H, NCHCCCH_2), 3.26 (d, J = 17.9 Hz, $0.73 \times 1 \text{ H}$, NCHCCCH_2), 3.28 (d, J = 17.9 Hz, $0.27 \times 1 \text{ H}$, NCHCCCH_2), 3.56 (dd_{br}, J = 13.7/5.4 Hz, $0.73 \times 1 \text{ H}$, NCH_2CH_2), 4.46 (dd_{br}, J = 13.8/5.6 Hz, $0.27 \times 1 \text{ H}$, NCH_2CH_2), 5.19 (t_{br}, J = 3.0 Hz, $0.27 \times 1 \text{ H}$, NCHCH_2), 6.17 (t_{br}, J = 2.9 Hz, $0.73 \times 1 \text{ H}$, NCHCH_2), 7.10–7.29 (m, $0.23 \times 1 \text{ H}$, 4 H, NCHCCH , NCHCCCH , NCHCCCHCH , NCHCCHCH , $\text{CH}_{\text{Ph,p}}$), 7.33–7.42 (m, $0.73 \times 1 \text{ H}$, 4 H, NCHCCH , $\text{CH}_{\text{Ph,o}}$, $\text{CH}_{\text{Ph,m}}$) ppm. Rotamerenverhältnis: 73:27. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 20.8 °C, TMS): δ = 21.93 (q, 1 C, COCH_3 , HI, NI), 34.73 (t, 1 C, NCHCH_2 , HI), 34.87 (t, 1 C, NCH_2CH_2 , NI), 35.57 (s, 1 C, NCHCH_2C , HI), 35.60 (s, 1 C, NCHCH_2C , NI), 35.89 (t, 1 C, NCHCH_2 , NI), 39.26 (t, 1 C, NCH_2CH_2 , NI), 40.09 (t, 2 C, NCH_2CH_2 , NCH_2CH_2 , HI), 41.62 (t, 1 C, NCHCCCH_2 , HI), 41.64 (t, 1 C, NCHCCCH_2 , NI), 47.41

(d, 1 C, NCHCH₂, HI), 53.72 (d, 1 C, NCHCH₂, NI), 124.47 (d, 2 C, CH_{Ph,o}, NI), 124.50 (d, 2 C, CH_{Ph,o}, HI), 126.38 (d, 1 C, NHCCHCH oder CH_{Ph,p}, HI, NI), 126.39 (d, 1 C, NHCCHCH oder CH_{Ph,p}, NI), 126.49 (d, 1 C, NHCCHCH oder CH_{Ph,p}, HI), 127.68 (d, 1 C, NHCCHCH oder NHCCHCHCH, HI), 127.76 (d, 1 C, NHCCHCH oder NHCCHCHCH, HI), 128.18 (d, 3 C, NHCCHCH, NHCCHCHCH, NHCCH, NI), 128.63 (d, 2 C, CH_{Ph,m}, HI, NI), 129.22 (d, 1 C, NHCCH, HI), 133.87 (s, 1 C, NHC, NI), 134.81 (s, 1 C, NHC, HI), 137.55 (s, 1 C, NHCCH, HI), 137.71 (s, 1 C, NHCCH, NI), 149.71 (s, 1 C, C_{Ph}, NI), 149.79 (s, 1 C, C_{Ph}, HI), 167.74 (s, 1 C, CO, NI), 168.46 (s, 1 C, CO, HI) ppm. M (C₂₀H₂₁NO) = 291.40. MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 291.2 (100, M⁺), 232.2 (66), 217.1 (34), 206.1 (74). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₀H₂₁NO), 291.1623; gef. 291.1328.

1-(5-Benzyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-2-yl)-ethanon (287)

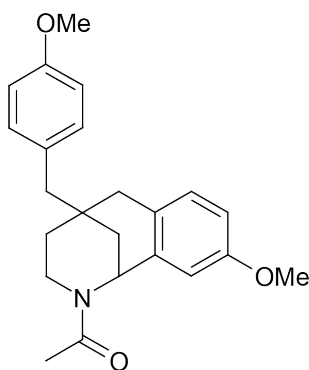


287

Nach **AAV 12** aus **268** (30.0 mg, 0.0989 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) und NaBH₄ (7.5 mg, 0.20 mmol) in TFA (2 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan/EtOAc = 9:1, dann 8:2) gereinigt.

287: 24.3 mg (80%). Farbloses Öl. DC: *R_f* = 0.27 (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 8:2). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3059, 3025, 2915, 2873, 1637, 1492, 1452, 1420 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 20.0 °C, TMS): δ = 1.51–1.67 (m, 2 H, NCH₂CH₂), 1.79 (d_{br}, *J* = 3.0 Hz, 0.70 × 2 H, NCHCH₂), 1.83 (d_{br}, *J* = 2.9 Hz, 0.30 × 2 H, NCHCH₂), 1.99 (s, 0.70 ×

3 H, COCH₃), 2.32 (s, 0.30 × 3 H, COCH₃), 2.36 (td, $J = 13.2/4.8$ Hz, 0.30 × 1 H, NCH₂CH₂), 2.58–2.72 (m, 3 H, NCHCCCH₂, CH₂Ph), 2.88 (td, $J = 13.4/4.1$ Hz, 0.70 × 1 H, NCH₂CH₂), 2.97 (d, $J = 17.7$ Hz, 0.30 × 1 H, NCHCCCH₂), 2.98 (d, $J = 17.7$ Hz, 0.70 × 1 H, NCHCCCH₂), 3.44 (dd_{br}, $J = 13.4/4.8$ Hz, 0.70 × 1 H, NCH₂CH₂), 4.34 (dd_{br}, $J = 13.2/4.8$ Hz, 0.30 × 1 H, NCH₂CH₂), 5.00 (t_{br}, $J = 2.9$ Hz, 0.30 × 1 H, NCHCH₂), 5.98 (t_{br}, $J = 3.0$ Hz, 0.70 × 1 H, NCHCH₂), 7.04–7.22 (m, 0.30 × 1 H, 2 H, NCHCCH, NCHCCCH, NCHCCHCH), 7.14–7.22 (m, 3 H, NCHCCCHCH, CH_{Bn,o}), 7.22–7.28 (m, 0.70 × 1 H, 1 H, NCHCCH, CH_{Bn,p}), 7.28–7.34 (m, 2 H, CH_{Bn,m}) ppm. Rotamerenverhältnis: 70:30. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 21.2 °C, TMS): $\delta = 21.94$ (q, 1 C, COCH₃, HI, NI), 32.81 (s, 1 C, NCHCH₂C, HI), 32.84 (s, 1 C, NCHCH₂C, NI), 34.67 (t, 1 C, NCH₂CH₂, NI), 36.10 (t, 1 C, NCHCH₂, HI), 37.01 (t, 1 C, NCHCH₂, NI), 37.63 (t, 1 C, NCH₂CH₂, NI), 38.30 (t, 1 C, NCH₂CH₂, HI), 38.92 (t, 1 C, NCHCCCH₂, NI), 38.99 (t, 1 C, NCHCCCH₂, HI), 39.87 (t, 1 C, NCH₂CH₂, HI), 47.52 (d, 1 C, NCHCH₂, HI), 50.59 (t, 1 C, CH₂Ph, NI), 50.67 (t, 1 C, CH₂Ph, HI), 53.80 (d, 1 C, NCHCH₂, NI), 126.17 (d, 1 C, CH_{Ar}, NI), 126.28 (d, 1 C, CH_{Ar}, HI), 126.43 (d, 1 C, CH_{Ar}, HI, NI), 126.46 (d, 1 C, CH_{Ar}, NI), 127.60 (d, 1 C, NCHCCCH oder NCHCCCHCH, HI), 127.74 (d, 1 C, NCHCCCH oder NCHCCCHCH, HI), 128.01 (d, 2 C, CH_{Bn,m}, HI, NI), 128.17 (d, 1 C, CH_{Ar}, NI), 128.24 (d, 1 C, CH_{Ar}, NI), 129.16 (d, 1 C, NCHCCH, HI), 130.63 (d, 2 C, CH_{Bn,o}, HI, NI), 134.08 (s, 1 C, NCHC, NI), 135.05 (s, 1 C, NCHC, HI), 136.95 (s, 1 C, C_{Bn}, NI), 137.04 (s, 1 C, C_{Bn}, HI), 137.66 (s, 1 C, NCHCC, HI), 137.86 (s, 1 C, NCHCC, NI), 167.70 (s, 1 C, CO, NI), 168.36 (s, 1 C, CO, HI) ppm. M (C₂₁H₂₃NO) = 305.42. MS (EI, 70 eV) m/z (%): 305.2 (36, M⁺), 214.1 (59), 143.1 (100). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₁H₂₃NO, 305.1780; gef. 305.1778.

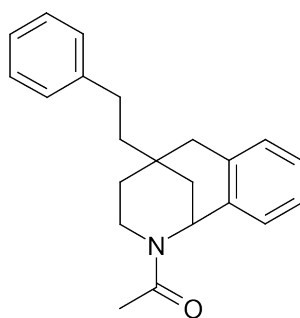
1-(7⁴- Methoxy-5-(4-methoxybenzyl)-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-2-yl)ethanon (282)**282**

Nach **AAV 12** aus **277** (28.4 mg, 0.0781 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) und NaBH_4 (5.9 mg, 0.16 mmol) in TFA (2 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , Gradient *n*-Pentan/EtOAc = 8:2, dann 7:3) gereinigt.

282: 27.1 mg (95%). Farbloser Feststoff, Smp.: 51–53 °C. DC: R_f = 0.08 (Al_2O_3 , *n*-Pentan/EtOAc = 8:2). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3066, 2996, 2909, 2834, 1637, 1611, 1582, 1512, 1502, 1420, 1245 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 17.3 °C, TMS): δ = 1.54 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 1.75 (s_{br}, 0.77 × 2 H, NCHCH_2), 1.77 (s_{br}, 0.23 × 2 H, NCHCH_2), 2.02 (s, 0.77 × 3 H, $\text{C}=\text{OCH}_3$), 2.33 (s, 0.23 × 3 H, $\text{C}=\text{OCH}_3$), 2.28–2.45 (m, 0.23 × 1 H, NCH_2CH_2), 2.52–2.65 (m, 3 H, NCHCCCH_2 , CH_2Ph), 2.82–2.97 (m, 0.77 × 1 H, 1 H, NCH_2CH_2 , NCHCCCH_2), 3.44 (d_{br}, J = 13.0 Hz, 0.77 × 1 H, NCH_2CH_2), 3.74 (s, 0.77 × 3 H, NCHCCHCH-OCH_3), 3.76 (s, 0.23 × 3 H, NCHCCHCH-OCH_3), 3.80 (s, 3 H, $\text{C}_{\text{Bn,p}}-\text{OCH}_3$), 4.34 (d_{br}, J = 12.6 Hz, 0.23 × 1 H, NCH_2CH_2), 4.94 (s_{br}, 0.23 × 1 H, NCHCH_2), 5.92 (s_{br}, 0.77 × 1 H, NCHCH_2), 6.59 (s_{br}, 0.23 × 1 H, NCHCCH), 6.72–6.81 (m, 0.77 × 1 H, 1 H, NCHCCH , NCHCCCHCH), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 0.77 × 1 H, NCHCCCH), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 0.23 × 1 H, NCHCCCH), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$) ppm. Rotamerenverhältnis: 77:23. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 18.6 °C, TMS): δ = 21.93 (q, 1 C, COCH_3 , HI, NI), 32.85 (s, 1 C, NCHCH_2C , HI, NI), 34.93 (t, 1 C, NCH_2CH_2 , NI), 36.09 (t, 1 C, NCHCH_2 , HI),

36.96 (t, 1 C, NCH₂CH₂ oder NCHCH₂, NI), 37.48 (t, 1 C, NCH₂CH₂ oder NCHCH₂, NI), 38.18 (t, 1 C, NCHCCCH₂, HI, NI), 38.26 (t, 1 C, NCH₂CH₂, HI), 40.06 (t, 1 C, NCH₂CH₂, HI), 47.94 (d, 1 C, NCHCH₂, HI), 49.75 (t, 1 C, CH₂Ph, HI, NI), 54.09 (d, 1 C, NCHCH₂, NI), 55.25 (q, 1 C, OCH₃, HI, NI), 55.36 (q, 1 C, OCH₃, HI, NI), 112.56 (d, 1 C, NCHCCH, HI), 113.01 (d, 1 C, NCHCCH, NI), 113.39 (d, 2 C, CH_{Bn,m}, HI, NI), 114.09 (d, 1 C, NCHCCCHCH, NI), 114.97 (d, 1 C, NCHCCCHCH, HI), 128.73 (d, 1 C, NCHCCCH, HI), 129.09 (s, 1 C, C_{Bn}, HI, NI), 129.18 (d, 1 C, NCHCCCH, NI), 129.66 (s, 1 C, NCHCC, HI), 129.86 (s, 1 C, NCHCC, NI), 131.51 (d, 2 C, CH_{Bn,o}, HI, NI), 134.92 (s, 1 C, NCHC, NI), 135.82 (s, 1 C, NCHC, HI), 157.92 (s, 1 C, NCHCCHCH, HI, NI), 158.23 (s, 1 C, C_{Bn,p}, HI, NI), 167.79 (s, 1 C, CO, NI), 168.44 (s, 1 C, CO, HI) ppm. M (C₂₃H₂₇NO₃) = 365.48. MS (CI, CH₅⁺) *m/z* (%): 366 (100, [M+H]⁺). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₃H₂₇NO₃, 365.1991; gef. 365.1990.

1-(5-(2-Phenylethyl)-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-2-yl)ethanon (283)

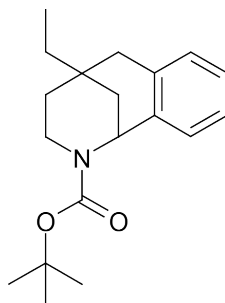


283

Nach **AAV 12** aus **278** (60.2 mg, 0.190 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) und NaBH₄ (14.3 mg, 0.379 mmol) in TFA (2 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan/EtOAc = 9:1, dann 8:2) gereinigt.

283: 50.9 mg (84%). Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.35$ (Al_2O_3 , n -Pentan/EtOAc = 8:2). IR (Film): $\tilde{\nu} = 3060, 3023, 2918, 2849, 1638, 1492, 1453, 1421 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 16.9 °C, TMS): $\delta = 1.53\text{--}1.90$ (m, 6 H, NCH_2CH_2 , NCHCH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.04 (s, 0.70×3 H, COCH_3), 2.35 (s, 0.30×3 H, COCH_3), 2.41 (td, $J = 13.6/3.7$ Hz, 0.30×1 H, NCH_2CH_2), 2.63–2.71 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.80–3.02 (m, 0.70×1 H, 2 H, NCH_2CH_2 , NCHCCCH_2), 3.50 (dd_{br}, $J = 13.6/5.1$ Hz, 0.70×1 H, NCH_2CH_2), 4.40 (dd_{br}, $J = 13.6/5.5$ Hz, 0.30×1 H, NCH_2CH_2), 5.03 (t_{br}, $J = 2.9$ Hz, 0.30×1 H, NCHCH_2), 6.00 (t_{br}, $J = 2.9$ Hz, 0.70×1 H, NCHCH_2), 7.09–7.37 (m, 9 H, CH_{Ar}) ppm. Rotamerenverhältnis: 70:30. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 18.4 °C, TMS): $\delta = 21.98$ (q, 1 C, COCH_3 , NI), 22.01 (q, 1 C, COCH_3 , HI), 29.44 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, NI), 29.49 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, HI), 31.74 (s, 1 C, NCHCH_2C , HI), 31.76 (s, 1 C, NCHCH_2C , NI), 34.70 (t, 1 C, NCH_2CH_2 , NI), 36.50 (t, 1 C, NCHCH_2 , HI), 37.28 (t, 1 C, NCH_2CH_2 oder NCHCH_2 , NI), 37.57 (t, 1 C, NCH_2CH_2 oder NCHCH_2 , NI), 38.15 (t, 1 C, NCH_2CH_2 , HI), 39.00 (t, 1 C, NCHCCCH_2 , HI), 39.08 (t, 1 C, NCHCCCH_2 , NI), 39.93 (t, 1 C, NCH_2CH_2 , HI), 46.93 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, HI), 46.98 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, NI), 47.50 (d, 1 C, NCHCH_2 , HI), 53.77 (d, 1 C, NCHCH_2 , NI), 125.87 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,p}}$, HI, NI), 126.22 (d, 1 C, CH_{Ar} , NI), 126.32 (d, 1 C, CH_{Ar} , HI), 127.66 (d, 1 C, CH_{Ar} , HI), 127.84 (d, 1 C, CH_{Ar} , HI), 128.09 (d, 1 C, CH_{Ar} , NI), 128.28 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,o}}$, HI, NI), 128.33 (d, 1 C, CH_{Ar} , NI), 128.48 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,m}}$, HI, NI; d, 1 C, CH_{Ar} , NI), 129.28 (d, 1 C, NCHCCH , HI), 134.39 (s, 1 C, NCHC , NI), 135.36 (s, 1 C, NCHC , HI), 137.60 (s, 1 C, NCHCC , HI), 137.78 (s, 1 C, NCHCC , NI), 142.47 (s, 1 C, $\text{C}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}}$, NI), 142.48 (s, 1 C, $\text{C}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}}$, HI), 167.80 (s, 1 C, CO, NI), 168.44 (s, 1 C, CO, HI) ppm. M ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}$) = 319.45. MS (EI, 70 eV) m/z (%): 319.2 (100, M^+). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}$, 319.1936; gef. 319.1968.

5-Ethyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-2-carbonsäure-*tert*-butylester (308)



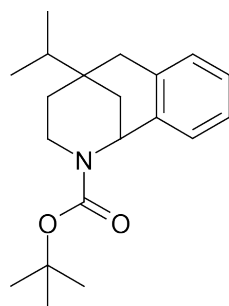
308

Nach **AAV 13** aus **273** (54.0 mg, 0.224 mmol) und H₂O (40.3 mg, 2.24 mmol, 40.3 μ L) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 2 mL), NaBH₃CN (35.2 mg, 0.559 mmol) und einer HCl-Lösung (2.0 M in Et₂O, 559 μ L) in MeOH (4 mL) und Boc₂O (73.3 mg, 0.336 mmol) in einer 1,4-Dioxan/NaHCO₃-Lösung (1:1, 5 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan, dann *n*-Pentan/EtOAc = 97:3) gereinigt.

308: 38.2 mg (57%). Farbloses Öl. DC: R_f = 0.32 (Al₂O₃, *n*-Pentan/EtOAc = 95:5). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3062, 3004, 2969, 2927, 2850, 1691, 1492, 1478, 1454, 1408, 1364, 1169 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 23.1 °C, TMS): δ = 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.34–1.40 (m, 2 H, CH₂CH₃), 1.43 (s, 0.44 \times 9 H, C(CH₃)₃), 1.40–1.60 (m, 2 H, NCH₂CH₂), 1.54 (s, 0.56 \times 9 H, C(CH₃)₃), 1.65–1.73 (m, 2 H, NCHCH₂), 2.51 (td, J = 13.5/3.8 Hz, 0.56 \times 1 H, NCH₂CH₂), 2.59 (td, J = 12.9/4.7 Hz, 0.44 \times 1 H, NCH₂CH₂), 2.67 (d, J = 17.8 Hz, 0.44 \times 1 H, NCHCCCH₂), 2.69 (d, J = 18.0 Hz, 0.56 \times 1 H, NCHCCCH₂), 2.75 (d, J = 18.0 Hz, 0.56 \times 1 H, NCHCCCH₂), 2.77 (d, J = 17.8 Hz, 0.44 \times 1 H, NCHCCCH₂), 3.67–3.74 (m, 0.44 \times 1 H, NCH₂CH₂), 3.83 (dd_{br}, J = 13.5/5.0 Hz, 0.56 \times 1 H, NCH₂CH₂), 5.28 (s_{br}, 0.56 \times 1 H, NCHCH₂), 5.45 (s_{br}, 0.44 \times 1 H, NCHCH₂), 7.06–7.15 (m, 2 H, NCHCCCH, NCHCCHCH), 7.15–7.23 (m, 0.56 \times 1 H, 1 H, NCHCCH, NCHCCCHCH), 7.32 (d_{br}, J = 7.2 Hz, 0.44 \times 1 H, NCHCCH) ppm. Rotamerenverhältnis: 56:44. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 18.4 °C, TMS): δ = 7.30 (q, 1 C, CH₂CH₃, HI, NI), 28.45 (q, 3 C, C(CH₃)₃, NI), 28.66 (q, 3 C, C(CH₃)₃, HI), 31.12 (s, 1 C, NCHCH₂C, HI), 31.27 (s, 1 C, NCHCH₂C, NI), 36.27

(t, 1 C, NCHCH₂, NI), 36.48 (t, 1 C, NCH₂CH₂ oder NCHCH₂, HI), 36.51 (t, 1 C, NCH₂CH₂ oder NCHCH₂, HI), 36.85 (t, 1 C, NCH₂CH₂ oder CH₂CH₃, HI), 37.08 (t, 1 C, NCH₂CH₂ oder CH₂CH₃, HI; t, 1 C, NCH₂CH₂ oder CH₂CH₃, NI), 37.25 (t, 1 C, NCH₂CH₂ oder CH₂CH₃, NI), 37.70 (t, 1 C, NCH₂CH₂, NI), 38.42 (t, 1 C, NCHCCCH₂, HI), 38.54 (t, 1 C, NCHCCCH₂, NI), 49.73 (d, 1 C, NCHCH₂, NI), 50.84 (d, 1 C, NCHCH₂, HI), 79.29 (s, 1C, C(CH₃)₃, NI), 79.54 (s, 1 C, C(CH₃)₃, HI), 125.86 (d, 1 C, NHCCHCH, HI), 125.99 (d, 1 C, NHCCHCH, NI), 127.37 (d, 1 C, NHCCHCH, NI), 127.48 (d, 1 C, NHCCHCH, HI), 127.77 (d, 1 C, NHCCHCH, NI), 128.01 (d, 1 C, NHCCHCH, HI), 128.29 (d, 1 C, NHCCH, HI), 129.00 (d, 1 C, NHCCH, NI), 135.45 (s, 1 C, NHC, HI), 135.86 (s, 1 C, NHC, NI), 137.78 (s, 1 C, NHCCH, HI), 137.85 (s, 1 C, NHCCH, NI), 154.54 (s, 1 C, CO, HI), 154.73 (s, 1 C, CO, NI) ppm. M (C₁₉H₂₇NO₂) = 301.43. MS (ESI+) *m/z* (%): 625.3 (100, [2M+Na]⁺), 603.5 (14, [2M+H]⁺), 324.3 (66, [M+Na]⁺), 302.2 (60, [M+H]⁺). HRMS (ESI+): [M+H]⁺ ber. für C₁₉H₂₈NO₂, 302.2120; gef. 302.2115. C₁₉H₂₇NO₂ (301.43): ber. C 75.71, H 9.03, N 4.65; gef. C 75.43, H 8.96, N 4.71.

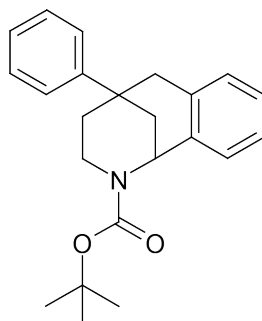
5-Isopropyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-2-carbonsäure-*tert*-butylester (309)



309

Nach **AAV 13** aus **274** (48.3 mg, 0.189 mmol) und H₂O (34.0 mg, 1.89 mmol, 34.0 µL) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 2 mL), NaBH₃CN (29.7 mg, 0.473 mmol) und einer HCl-Lösung (2.0 M in Et₂O, 473 µL) in MeOH (4 mL) und Boc₂O (61.9 mg, 0.284 mmol) in einer 1,4-Dioxan/NaHCO₃-Lösung (1:1, 5 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan, dann *n*-Pentan/EtOAc = 97:3) gereinigt.

309: 38.2 mg (64%). Farbloses Öl. DC: $R_f = 0.37$ (SiO_2 , n -Pentan/EtOAc = 95:5). IR (Film): $\tilde{\nu} = 2971, 2938, 2877, 1691, 1453, 1408, 1365, 1168 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 22.8 °C, TMS): $\delta = 0.90$ (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.92 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.43 (s, $0.44 \times 9 \text{ H}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.54 (s, $0.56 \times 9 \text{ H}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.36–1.74 (m, 3 H, NCH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.69–1.77 (m, 2 H, NCHCH_2), 2.51 (td, $J = 13.6/3.2 \text{ Hz}$, $0.56 \times 1 \text{ H}$, NCH_2CH_2), 2.58 (td, $J = 13.4/3.0 \text{ Hz}$, $0.44 \times 1 \text{ H}$, NCH_2CH_2), 2.63 (d, $J = 17.7 \text{ Hz}$, $0.44 \times 1 \text{ H}$, NCHCCCH_2), 2.65 (d, $J = 17.7 \text{ Hz}$, $0.56 \times 1 \text{ H}$, NCHCCCH_2), 2.77 (d, $J = 17.7 \text{ Hz}$, $0.56 \times 1 \text{ H}$, NCHCCCH_2), 2.78 (d, $J = 17.7 \text{ Hz}$, $0.44 \times 1 \text{ H}$, NCHCCCH_2), 3.71 (dd_{br}, $J = 13.4/4.9 \text{ Hz}$, $0.44 \times 1 \text{ H}$, NCH_2CH_2), 3.84 (dd_{br}, $J = 13.6/5.0 \text{ Hz}$, $0.56 \times 1 \text{ H}$, NCH_2CH_2), 5.28 (s_{br}, $0.56 \times 1 \text{ H}$, NCHCH_2), 5.45 (s_{br}, $0.44 \times 1 \text{ H}$, NCHCH_2), 7.07–7.15 (m, 2 H, NCHCCCH , NCHCCHCH), 7.15–7.24 (m, $0.56 \times 1 \text{ H}$, 1 H, NCHCCH , NCHCCCHCH), 7.32 (d_{br}, $J = 7.3 \text{ Hz}$, $0.44 \times 1 \text{ H}$, NCHCCH) ppm. Rotamerenverhältnis: 56:44. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 21.5 °C, TMS): $\delta = 16.46$ (q, 2 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, HI), 16.60 (q, 2 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, NI), 28.46 (q, 3 C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, NI), 28.67 (q, 3 C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, HI), 33.39 (s, 1 C, NCHCH_2C , HI), 33.53 (s, 1 C, NCHCH_2C , NI), 34.42 (t, 1 C, NCH_2CH_2 oder NCHCH_2 , HI), 34.60 (t, 1 C, NCH_2CH_2 oder NCHCH_2 , NI), 34.81 (t, 1 C, NCH_2CH_2 oder NCHCH_2 , HI; t, 1 C, NCH_2CH_2 oder NCHCH_2 , NI), 35.70 (t, 1 C, NCHCCCH_2 , HI), 35.80 (t, 1 C, NCHCCCH_2 , NI), 36.48 (t, 1 C, NCH_2CH_2 , HI), 37.67 (t, 1 C, NCH_2CH_2 , NI), 38.63 (d, 1 C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, HI, NI), 49.71 (d, 1 C, NCHCH_2 , NI), 50.82 (d, 1 C, NCHCH_2 , HI), 79.27 (s, 1 C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, NI), 79.53 (s, 1 C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, HI), 125.81 (d, 1 C, NCHCCHCH , HI), 125.93 (d, 1 C, NCHCCHCH , NI), 127.35 (d, 1 C, NCHCCCHCH , NI), 127.46 (d, 1 C, NCHCCCHCH , HI), 127.97 (d, 1 C, NCHCCCH , NI), 128.21 (d, 1 C, NCHCCCH , HI; d, 1 C, NCHCCH , HI), 128.95 (d, 1 C, NCHCCH , NI), 135.53 (s, 1 C, NCHC , HI), 135.94 (s, 1 C, NCHC , NI), 137.90 (s, 1 C, NCHCC , HI), 137.94 (s, 1 C, NCHCC , NI), 154.53 (s, 1 C, CO, HI), 154.73 (s, 1 C, CO, NI) ppm. M ($\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_2$) = 315.46. MS (ESI+) m/z (%): 968.6 (23, $[\text{3M}+\text{Na}]^+$), 653.4 (100, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$), 631.5 (22, $[\text{2M}+\text{H}]^+$), 338.1 (37, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 316.4 (43, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 260.3 (68). HRMS (EI, 70 eV): M^+ ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_2$, 315.2198; gef. 315.2210.

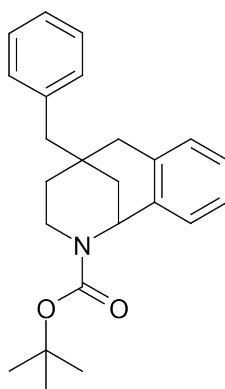
5-Phenyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-2-carbonsäure-*tert*-butylester (310)**310**

Nach **AAV 13** aus **275** (20.3 mg, 0.0697 mmol) und H₂O (12.5 mg, 0.697 mmol, 12.5 μ L) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 2 mL), NaBH₃CN (10.9 mg, 0.174 mmol) und einer HCl-Lösung (2.0 M in Et₂O, 174 μ L) in MeOH (4 mL) und Boc₂O (22.8 mg, 0.104 mmol) in einer 1,4-Dioxan/NaHCO₃-Lösung (1:1, 5 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan, dann *n*-Pentan/EtOAc = 97:3) gereinigt.

310: 13.9 mg (57%). Farbloser Feststoff, Smp.: 103–104 °C. DC: R_f = 0.25 (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc = 95:5). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3060, 2974, 2930, 2868, 1689, 1453, 1409, 1364, 1167 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.2 °C, TMS): δ = 1.44 (s, 0.46 \times 9 H, C(CH₃)₃), 1.57 (s, 0.54 \times 9 H, C(CH₃)₃), 1.74–1.89 (m, 1 H, NCH₂CH₂), 1.97 (d_{br}, J = 13.4 Hz, 0.46 \times 1 H, NCH₂CH₂), 2.04 (d_{br}, J = 13.4 Hz, 0.54 \times 1 H, NCH₂CH₂), 2.17–2.37 (m, 2 H, NCHCH₂), 2.69 (td, J = 13.4/3.3 Hz, 0.54 \times 1 H, NCH₂CH₂), 2.77 (td, J = 13.4/3.3 Hz, 0.46 \times 1 H, NCH₂CH₂), 3.08 (d_{br}, J = 17.9 Hz, 1 H, NCHCCCH₂), 3.22 (d, J = 17.9 Hz, 0.46 \times 1 H, NCHCCCH₂), 3.24 (d, J = 17.9 Hz, 0.54 \times 1 H, NCHCCCH₂), 3.79 (dd_{br}, J = 13.4/5.3 Hz, 0.46 \times 1 H, NCH₂CH₂), 3.92 (dd_{br}, J = 13.4/5.4 Hz, 0.54 \times 1 H, NCH₂CH₂), 5.48 (s_{br}, 0.54 \times 1 H, NCHCH₂), 5.65 (s_{br}, 0.46 \times 1 H, NCHCH₂), 7.10 (d_{br}, J = 7.4 Hz, 1 H, NCHCCCH), 7.13–7.32 (m, 0.54 \times 1 H, 3 H, NCHCCH, NCHCCCHCH, NCHCCHCH, CH_{Ph,p}), 7.32–7.45 (m, 0.46 \times 1 H, 4 H, NCHCCH, CH_{Ph,o}, CH_{Ph,m}) ppm. Rotamerenverhältnis: 54:46.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 18.8 °C, TMS): δ = 28.43 (q, 3 C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, NI), 28.67 (q, 3 C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, HI), 34.86 (t, 1 C, NCHCH_2 , NI), 35.10 (t, 1 C, NCHCH_2 , HI), 35.29 (s, 1 C, NCHCH_2C , HI), 35.45 (s, 1 C, NCHCH_2C , NI), 36.62 (t, 1 C, NCH_2CH_2 , HI), 37.84 (t, 1 C, NCH_2CH_2 , NI), 39.35 (t, 1 C, NCH_2CH_2 , HI), 39.69 (t, 1 C, NCH_2CH_2 , NI), 41.42 (t, 1 C, NCHCCCH_2 , HI), 41.57 (t, 1 C, NCHCCCH_2 , NI), 49.60 (d, 1 C, NCHCH_2 , NI), 50.72 (d, 1 C, NCHCH_2 , HI), 79.54 (s, 1 C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, NI), 79.80 (s, 1 C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, HI), 124.56 (d, 2 C, CH_{Ph} , HI, NI), 126.21 (d, 2 C, CH_{Ar} , HI oder NI), 126.30 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Ph,p}}$, HI, NI; d, 1 C, CH_{Ar} , HI oder NI), 127.60 (d, 1 C, CH_{Ar} , HI oder NI), 127.68 (d, 1 C, CH_{Ar} , HI oder NI), 127.84 (d, 1 C, CH_{Ar} , HI oder NI), 128.26 (d, 1 C, CH_{Ar} , HI oder NI), 128.54 (d, 2 C, CH_{Ph} , HI, NI), 129.00 (d, 1 C, CH_{Ar} , HI oder NI), 134.73 (s, 1 C, NCHC , HI oder NI), 135.12 (s, 1 C, NCHC , HI oder NI), 137.36 (s, 1 C, NCHCC , NI), 137.46 (s, 1 C, NCHCC , HI), 150.31 (s, 1 C, CH_{Ph} , HI, NI), 154.43 (s, 1 C, CO, HI), 154.67 (s, 1 C, CO, NI) ppm. M ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_2$) = 349.48. MS (ESI+) m/z (%): 1070.6 (12, $[3\text{M}+\text{Na}]^+$), 721.4 (96, $[2\text{M}+\text{Na}]^+$), 699.4 (25, $[2\text{M}+\text{H}]^+$), 372.3 (59, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 350.2 (46, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 294 (100). HRMS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_2$, 350.2120; gef. 350.2115.

5-Benzyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-2-carbonsäure-*tert*-butylester (311)



311

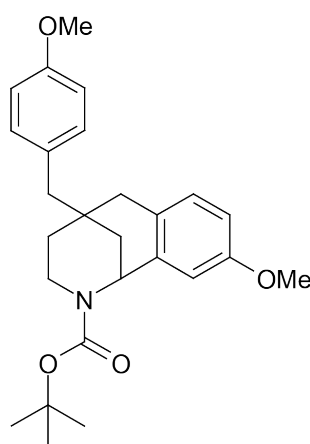
Nach **AAV 13** aus **267** (15.4 mg, 0.0508 mmol) und H_2O (9.1 mg, 0.51 mmol, 9.1 μL) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 2 mL), NaBH_3CN (8.0 mg, 0.13 mmol) und einer HCl-Lösung (2.0 M in Et_2O , 127 μL) in MeOH (4 mL) und Boc_2O (16.6 mg,

0.0761 mmol) in einer 1,4-Dioxan/ NaHCO_3 -Lösung (1:1, 5 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , Gradient *n*-Pentan, dann *n*-Pentan/EtOAc = 97:3) gereinigt.

311: 11.1 mg (60%). Farbloser Feststoff, Smp.: 99–101 °C. DC: R_f = 0.27 (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc = 95:5). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3063, 3025, 2979, 2928, 2870, 1687, 1452, 1404, 1168 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 21.4 °C, TMS): δ = 1.41 (s, 0.45×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.35–1.67 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 1.53 (s, 0.55×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.69–1.86 (m, 2 H, NCHCH_2), 2.48 (td, J = 13.5/3.7 Hz, 0.55×1 H, NCH_2CH_2), 2.55 (td, J = 13.5/3.5 Hz, 0.45×1 H, NCH_2CH_2), 2.56–2.66 (m, 1 H, NCHCCCH_2), 2.62 (d, J = 13.1 Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.66 (d, J = 13.1 Hz, 1 H, CH_2Ph), 2.92 (d, J = 17.7 Hz, 0.55×1 H, NCHCCCH_2), 2.93 (d, J = 17.7 Hz, 0.45×1 H, NCHCCCH_2), 3.68 (dd_{br}, J = 13.5/5.2 Hz, 0.45×1 H, NCH_2CH_2), 3.80 (dd_{br}, J = 13.5/5.6 Hz, 0.55×1 H, NCH_2CH_2), 5.29 (s_{br}, 0.55×1 H, NCHCH_2), 5.46 (s_{br}, 0.45×1 H, NCHCH_2), 7.05 (d_{br}, J = 7.6 Hz, 1 H, NCHCCCH), 7.07–7.13 (m, 1 H, NCHCCHCH), 7.13–7.20 (m, 0.55×1 H, 3 H, NCHCCH , NCHCCCHCH , $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$), 7.21–7.25 (m, 1 H, $\text{CH}_{\text{Bn,p}}$), 7.27–7.33 (m, 0.45×1 H, 2 H, NCHCCH , $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$) ppm. Rotamerenverhältnis: 55:45. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 22.1 °C, TMS): δ = 28.43 (q, 3 C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, NI), 28.65 (q, 3 C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, HI), 32.52 (s, 1 C, NCHCH_2C , HI), 32.66 (s, 1 C, NCHCH_2C , NI), 36.30 (t, 1 C, NCHCH_2 , NI), 36.37 (t, 1 C, NCH_2CH_2 oder NCHCH_2 , HI), 36.42 (t, 1 C, NCH_2CH_2 oder NCHCH_2 , HI), 37.61 (t, 1 C, NCH_2CH_2 , NI; t, 1 C, NCH_2CH_2 , HI), 37.94 (t, 1 C, NCH_2CH_2 , NI), 38.73 (t, 1 C, NCHCCCH_2 , HI), 38.87 (t, 1 C, NCHCCCH_2 , NI), 49.68 (d, 1 C, NCHCH_2 , NI), 50.78 (t, 1 C, CH_2Ph , HI), 50.81 (d, 1 C, NCHCH_2 , HI), 50.86 (t, 1 C, CH_2Ph , NI), 79.36 (s, 1 C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, NI), 79.61 (s, 1 C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, HI), 125.97 (d, 1 C, NCHCCHCH , HI), 126.10 (d, 1 C, NCHCCHCH , NI), 126.31 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{Bn,p}}$, HI, NI), 127.41 (d, 1 C, NCHCCCHCH , NI), 127.52 (d, 1 C, NCHCCCHCH , HI), 127.67 (d, 1 C, NCHCCCH , NI), 127.93 (d, 1 C, NCHCCCH , HI; d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,m}}$, HI, NI), 128.20 (d, 1 C, NCHCCH , HI), 128.91 (d, 1 C, NCHCCH , NI), 130.68 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{Bn,o}}$, HI, NI), 134.98 (s, 1 C, NCHC , HI), 135.40 (s, 1 C, NCHC , NI), 137.27 (s, 1 C, C_{Bn} , HI), 137.30 (s, 1 C, C_{Bn} , NI), 137.50 (s, 1 C, NCHCC , HI), 137.56 (s, 1 C, NCHCC , NI), 154.42 (s, 1 C, CO, HI), 154.64

(s, 1 C, CO, NI) ppm. M ($C_{24}H_{29}NO_2$) = 363.50. MS (ESI+) m/z (%): 1112.5 (20, $[3M+Na]^+$), 749.4 (92, $[2M+Na]^+$), 727.5 (21, $[2M+H]^+$), 386.1 (100, $[M+Na]^+$), 364.4 (44, $[M+H]^+$), 308.2 (94). HRMS (ESI+): $[M+H]^+$ ber. für $C_{24}H_{30}NO_2$, 364.2277; gef. 364.2271. $C_{24}H_{29}NO_2$ (363.50): ber. C 79.30, H 8.04, N 3.85; gef. C 79.07, H 7.77, N 3.91.

7⁴- Methoxy-5-(4-methoxybenzyl)-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo-[3.2.1]octaphan-2-carbonsäure-*tert*-butylester (306)



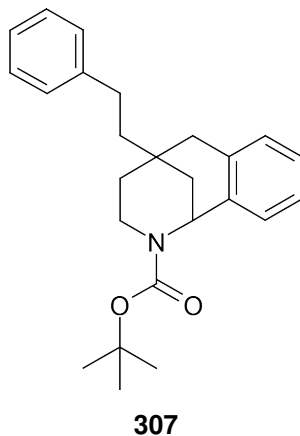
306

Nach **AAV 13** aus **269** (23.5 mg, 0.0647 mmol) und H_2O (11.6 mg, 0.647 mmol, 11.6 μ L) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 2 mL), $NaBH_3CN$ (10.2 mg, 0.162 mmol) und einer HCl-Lösung (2.0 M in Et_2O , 323 μ L) in MeOH (4 mL) und Boc_2O (21.2 mg, 0.0970 mmol) in einer 1,4-Dioxan/ $NaHCO_3$ -Lösung (1:1, 5 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al_2O_3 , Gradient n -Pentan/ $EtOAc$ = 95:5, dann 9:1) gereinigt.

306: 19.4 mg (71%). Farbloser Feststoff, Smp.: 58–62 °C. DC: R_f = 0.44 (Al_2O_3 , n -Pentan/ $EtOAc$ = 9:1). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2973, 2932, 2834, 1687, 1612, 1512, 1405, 1364, 1247, 1170 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $C_2D_2Cl_4$, 19.0 °C, TMS): δ = 1.32 (s, 0.46×9 H, $C(CH_3)_3$), 1.26–1.52 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 1.43 (s, 0.54×9 H, $C(CH_3)_3$), 1.56–1.72 (m, 2 H, $NCHCH_2$), 2.36 (td, J = 13.3/3.6 Hz, 0.54×1 H, NCH_2CH_2), 2.36–2.53 (m, 0.46×1 H, 1 H, NCH_2CH_2 , $NCHCCCH_2$), 2.44 (d, J = 13.9 Hz, 1 H,

CH₂Ph), 2.49 (d, $J = 13.9$ Hz, 1 H, CH₂Ph), 2.72 (d_{br}, $J = 17.3$ Hz, 1 H, NCHCCCH₂), 3.53–3.61 (m, 0.46×1 H, NCH₂CH₂), 3.65 (s, 0.46×3 H, NCHCCHCH-OCH₃), 3.65 (s, 0.54×3 H, NCHCCHCH-OCH₃), 3.70 (s, 3 H, C_{Bn,p}-OCH₃), 3.61–3.72 (m, 0.54×1 H, NCH₂CH₂), 5.12 (s_{br}, 0.54×1 H, NCHCH₂), 5.28 (s_{br}, 0.46×1 H, NCHCH₂), 6.63 (d_{br}, $J = 2.2$ Hz, 0.54×1 H, NCHCCH), 6.66 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.46×1 H, NCHCCCHCH), 6.68 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.54×1 H, NCHCCCHCH), 6.72 (d_{br}, $J = 2.2$ Hz, 0.46×1 H, NCHCCH), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, CH_{Bn,m}), 6.86–6.93 (m, 1 H, NCHCCCH), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, CH_{Bn,o}) ppm. Rotamerenverhältnis: 54:46. ¹³C NMR (100 MHz, C₂D₂Cl₄, 18.5 °C, TMS): $\delta = 28.72$ (q, 3 C, C(CH₃)₃, NI), 29.02 (q, 3 C, C(CH₃)₃, HI), 32.68 (s, 1 C, NCHCH₂C, HI), 32.84 (s, 1 C, NCHCH₂C, NI), 36.29 (t, 1 C, NCHCH₂, HI oder NI), 36.35 (t, 1 C, NCHCH₂, HI oder NI), 36.94 (t, 1 C, NCH₂CH₂, HI), 37.73 (t, 1 C, NCH₂CH₂, HI oder NI), 38.02 (t, 1 C, NCH₂CH₂ oder NCH₂CH₂, HI oder NI), 38.09 (t, 1 C, NCHCCCH₂, HI, NI; t, 1 C, NCH₂CH₂ oder NCH₂CH₂, HI oder NI), 49.99 (t, 1 C, CH₂Ph, HI oder NI), 50.06 (t, 1 C, CH₂Ph, HI oder NI), 50.13 (d, 1 C, NCHCH₂, NI), 51.26 (d, 1 C, NCHCH₂, HI), 55.51 (q, 1 C, COCH₃, HI), 55.63 (q, 1 C, COCH₃, HI, NI), 55.72 (q, 1 C, COCH₃, NI), 79.63 (s, 1 C, C(CH₃)₃, NI), 79.80 (s, 1 C, C(CH₃)₃, HI), 112.67 (d, 1 C, NCHCCH, HI), 112.77 (d, 1 C, NCHCCH, NI), 113.66 (d, 2 C, CH_{Bn,m}, HI, NI), 114.43 (d, 1 C, NCHCCCHCH, HI), 114.81 (d, 1 C, NCHCCCHCH, NI), 129.07 (d, 1 C, NCHCCCH, NI), 129.22 (d, 1 C, NCHCCCH, HI), 129.68 (s, 1 C, NCHCC oder C_{Bn}, HI), 129.70 (s, 1 C, NCHCC oder C_{Bn}, HI oder NI), 129.83 (s, 1 C, NCHCC oder C_{Bn}, HI oder NI), 129.97 (s, 1 C, NCHCC oder C_{Bn}, NI), 131.91 (d, 2 C, CH_{Bn,o}, HI, NI), 136.24 (s, 1 C, NCHC, HI), 136.67 (s, 1 C, NCHC, NI), 154.60 (s, 1 C, CO, HI), 154.90 (s, 1 C, CO, NI), 157.74 (s, 1 C, NCHCCHCH, HI), 157.86 (s, 1 C, NCHCCHCH, NI), 158.23 (s, 1 C, C_{Bn,p}, HI, NI) ppm. $M(C_{26}H_{33}NO_4) = 423.56$. MS (CI, CH₅⁺) m/z (%): 424 (7, [M+H]⁺), 368 (100), 246 (26). HRMS (EI, 70 eV): M⁺ ber. für C₂₆H₃₃NO₄, 423.2410; gef. 423.2404.

5-(2-Phenylethyl)-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-2-carbonsäure-*tert*-butylester (307)

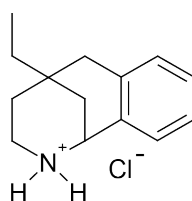


Nach **AAV 13** aus **272** (76.9 mg, 0.242 mmol) und H₂O (43.6 mg, 2.42 mmol, 43.6 μ L) in einer HCl-Lösung (4.0 M in 1,4-Dioxan, 3 mL), NaBH₃CN (38.1 mg, 0.606 mmol) und einer HCl-Lösung (2.0 M in Et₂O, 606 μ L) in MeOH (4 mL) und Boc₂O (79.3 mg, 0.363 mmol) in einer 1,4-Dioxan/NaHCO₃-Lösung (1:1, 5 mL). Der Rückstand wurde durch SC (Al₂O₃, Gradient *n*-Pentan, dann *n*-Pentan/EtOAc = 97:3) gereinigt.

307: 55.8 mg (61%). Farbloses Öl. DC: R_f = 0.27 (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc = 95:5). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3024, 2972, 2919, 2849, 1688, 1454, 1408, 1364, 1168 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.6 °C, TMS): δ = 1.44 (s, 0.45 \times 9 H, C(CH₃)₃), 1.50–1.74 (m, 4 H, NCH₂CH₂, CH₂CH₂Ph), 1.55 (s, 0.55 \times 9 H, C(CH₃)₃), 1.74–1.84 (m, 2 H, NCHCH₂), 2.55 (td, J = 13.3/3.7 Hz, 0.55 \times 1 H, NCH₂CH₂), 2.56–2.74 (m, 0.45 \times 1 H, 2 H, NCH₂CH₂, CH₂CH₂Ph), 2.80 (d, J = 17.8 Hz, 0.45 \times 1 H, NCHCCCH₂), 2.82 (d, J = 17.8 Hz, 0.55 \times 1 H, NCHCCCH₂), 2.89 (d, J = 17.8 Hz, 0.55 \times 1 H, NCHCCCH₂), 2.91 (d, J = 17.8 Hz, 0.45 \times 1 H, NCHCCCH₂), 3.74 (m, 0.45 \times 1 H, NCH₂CH₂), 3.87 (dd_{br}, J = 13.3/4.9 Hz, 0.55 \times 1 H, NCH₂CH₂), 5.31 (s_{br}, 0.55 \times 1 H, NCHCH₂), 5.48 (s_{br}, 0.45 \times 1 H, NCHCH₂), 7.09–7.24 (m, 0.55 \times 1 H, 6 H, NCHCCH, NCHCCCH, NCHCCCHCH, NCHCCHCH, CH_{CH₂CH₂Ph,o}, CH_{CH₂CH₂Ph,p}), 7.25–7.36 (m, 0.45 \times 1 H, 2 H, NCHCCH, CH_{CH₂CH₂Ph,m}) ppm. Rotamerenverhältnis: 55:45. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 20.6 °C, TMS): δ = 28.46 (q, 3, C, C(CH₃)₃,

NI), 28.67 (q, 3, C, C(CH₃)₃, HI), 29.51 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph, HI, NI), 31.40 (s, 1 C, NCHCH₂C, HI), 31.56 (s, 1 C, NCHCH₂C, NI), 36.48 (t, 1 C, NCH₂CH₂, HI), 36.67 (t, 1 C, NCHCH₂, NI), 36.90 (t, 1 C, NCHCH₂, HI), 37.29 (t, 1 C, NCH₂CH₂, HI), 37.67 (t, 1 C, NCH₂CH₂ oder NCH₂CH₂, NI), 37.71 (t, 1 C, NCH₂CH₂ oder NCH₂CH₂, NI), 38.89 (t, 1 C, NCHCCCH₂, HI), 39.00 (t, 1 C, NCHCCCH₂, NI), 47.17 (t, 1 C, CH₂CH₂Ph, HI, NI), 49.67 (d, 1 C, NCHCH₂, NI), 50.80 (d, 1 C, NCHCH₂, HI), 79.40 (s, 1 C, C(CH₃)₃, NI), 79.65 (s, 1 C, C(CH₃)₃, HI), 125.80 (d, 1 C, CHCH₂CH₂Ph, HI, NI), 126.02 (d, 1 C, NCHCCHCH, HI), 126.15 (d, 1 C, NCHCCHCH, NI), 127.48 (d, 1 C, NCHCCCHCH, NI), 127.59 (d, 1 C, NCHCCCHCH, HI), 127.77 (d, 1 C, NCHCCCH, NI), 128.01 (d, 1 C, NCHCCCH, HI), 128.31 (d, 2 C, CHCH₂CH₂Ph, HI, NI), 128.34 (d, 1 C, NCHCCH, HI), 128.45 (d, 2 C, CHCH₂CH₂Ph, HI, NI), 129.06 (d, 1 C, NCHCCH, NI), 135.34 (s, 1 C, NCHC, HI), 135.74 (s, 1 C, NCHC, NI), 137.45 (s, 1 C, NCHCC, HI), 137.53 (s, 1 C, NCHCC, NI), 142.71 (s, 1 C, CCH₂CH₂Ph, HI, NI), 154.50 (s, 1 C, CO, HI), 154.71 (s, 1 C, CO, NI) ppm. M (C₂₅H₃₁NO₂) = 377.53. MS (ESI⁺) *m/z* (%): 1155.8 (11, [3M+Na]⁺), 777.5 (63, [2M+Na]⁺), 755.4 (11, [2M+H]⁺), 423.3 (87), 400.2 (66, [M+Na]⁺), 378.3 (64, [M+H]⁺), 322.1 (100). HRMS (ESI⁺): [M+H]⁺ ber. für C₂₅H₃₂NO₂, 378.2433; gef. 378.2428.

5-Ethyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan · HCl (314)



314

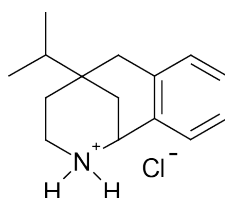
Nach **AAV 14** aus **308** (18.8 mg, 0.624 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) und TFA (2 mL).

314: 14.0 mg (95%). Farbloser Feststoff, Smp.: 203–211 °C (Zersetzung). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3028, 2930, 2849, 2730, 2653, 2485, 1636, 1588, 1455, 1432 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 17.3 °C, TMS): δ = 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.39–1.56

(m, 2 H, CH_2CH_3), 1.72 (d_{br} , $J = 14.1$ Hz, 1 H, NCH_2CH_2), 1.81 (d_{br} , $J = 13.8$ Hz, 1 H, NCHCH_2), 2.03 (td_{br} , $J = 14.1/4.7$ Hz, 1 H, NCH_2CH_2), 2.37 (d_{br} , $J = 13.8$ Hz, 1 H, NCHCH_2), 2.67–2.81 (m, 1 H, NCH_2CH_2), 2.74 (d, $J = 18.0$ Hz, 1 H, NCHCCCH_2), 2.88 (d, $J = 18.0$ Hz, 1 H, NCHCCCH_2), 3.19 (dd_{br} , $J = 12.7/4.7$ Hz, 1 H, NCH_2CH_2), 4.79 (s_{br} , 1 H, NCHCH_2), 7.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, NCHCCCH), 7.21–7.37 (m, 2 H, NCHCCCHCH , NCHCCHCH), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, NCHCCH), 9.39 (s_{br} , 1 H, NH_2^+), 9.93 (s_{br} , 1 H, NH_2^+) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 19.3 °C, TMS): $\delta = 7.13$ (q, 1 C, CH_2CH_3), 30.76 (s, 1 C, NCHCH_2C), 33.56 (t, 1 C, NCHCH_2), 34.27 (t, 1 C, NCH_2CH_2), 36.39 (t, 1 C, CH_2CH_3), 36.66 (t, 1 C, NCH_2CH_2), 38.53 (t, 1 C, NCHCCCH_2), 51.92 (d, 1 C, NCHCH_2), 126.93 (d, 1 C, NCHCCHCH), 128.38 (d, 1 C, NCHCCCH), 129.04 (s, 1 C, NCHC), 129.60 (d, 1 C, NCHCCCHCH), 130.69 (d, 1 C, NCHCCH), 138.94 (s, 1 C, NCHCC) ppm. M ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}$) = 237.77. MS (ESI+) m/z (%): 439 (34, $[\text{2M}-\text{Cl}]^+$), 202 (100, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$). HRMS (FAB, NBA): $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}$, 202.1596; gef. 202.1624.

5-Isopropyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan

HCl (315)



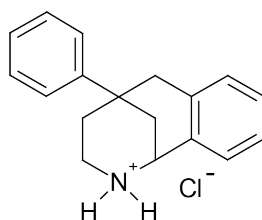
315

Nach **AAV 14** aus **309** (36.4 mg, 0.115 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) und TFA (2 mL).

315: 26.6 mg (92%). Farbloser Feststoff, Smp.: 239–241 °C (Zersetzung). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2961, 2930, 2877, 2732, 2670, 2496, 1588, 1455, 1389, 1370$ cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 17.2 °C, TMS): $\delta = 0.92$ (d, $J = 6.8$ Hz 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.54–1.68 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.79 (d_{br} , $J = 13.4$ Hz, 1 H, NCH_2CH_2), 1.84 (d_{br} , $J = 13.7$ Hz, 1 H, NCHCH_2), 2.02

(td_{br}, $J = 13.4/3.5$ Hz, 1 H, NCH₂CH₂), 2.40 (d_{br}, $J = 13.7$ Hz, 1 H, NCHCH₂), 2.69 (d, $J = 18.1$ Hz, 1 H, NCHCCCH₂), 2.64–2.81 (m, 1 H, NCH₂CH₂), 2.90 (d, $J = 18.1$ Hz, 1 H, NCHCCCH₂), 3.21 (d_{br}, $J = 13.4$ Hz, 1 H, NCH₂CH₂), 4.79 (s_{br}, 1 H, NCHCH₂), 7.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, NCHCCCH), 7.22–7.37 (m, 2 H, NCHCCCHCH, NCHCCHCH), 7.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, NCHCCH), 9.35 (s_{br}, 1 H, NH₂⁺), 9.91 (s_{br}, 1 H, NH₂⁺) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 18.4 °C, TMS): $\delta = 16.29$ (q, 1 C, CH(CH₃)₂), 16.42 (q, 1 C, CH(CH₃)₂), 32.00 (t, 1 C, NCH₂CH₂ oder NCHCH₂), 32.08 (t, 1 C, NCH₂CH₂ oder NCHCH₂), 33.02 (s, 1 C, NCHCH₂C), 35.63 (t, 1 C, NCHCCCH₂), 36.69 (t, 1 C, NCH₂CH₂), 38.13 (d, 1 C, CH(CH₃)₂), 51.89 (d, 1 C, NCHCH₂), 126.87 (d, 1 C, NCHCCHCH), 128.59 (d, 1 C, NCHCCCH), 129.09 (s, 1 C, NCHC), 129.57 (d, 1 C, NCHCCCHCH), 130.60 (d, 1 C, NCHCCH), 139.11 (s, 1 C, NCHCC) ppm. M (C₁₅H₂₂ClN) = 251.80. MS (DEI⁺) m/z (%): 215 (37, [M-Cl]⁺), 172 (76), 155 (100). HRMS (DEI⁺): [M-Cl]⁺ ber. für C₁₅H₂₂N, 215.1674; gef. 215.1654. C₁₅H₂₁N × HCl × 0.33 H₂O (257.81): ber. C 69.88, H 8.86, N 5.43; gef. C 69.71, H 8.64, N 5.38.

5-Phenyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan · HCl (316)



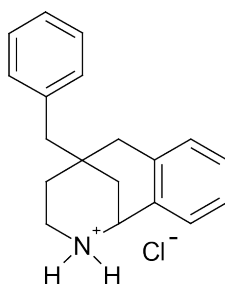
316

Nach **AAV 14** aus **310** (20.0 mg, 0.0572 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) und TFA (2 mL).

316: 15.2 mg (93%). Farbloser Feststoff, Smp.: >252 °C (Zersetzung). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3025, 2932, 2793, 2745, 2638, 2566, 2477, 1585, 1496, 1452, 1429$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 21.4 °C, TMS): $\delta = 2.14$ (d_{br}, $J = 13.8$ Hz, 1 H, NCH₂CH₂), 2.32 (d_{br}, $J = 13.3$ Hz, 1 H, NCHCH₂), 2.39 (t_{br}, $J = 13.8$ Hz, 1 H, NCH₂CH₂), 2.92 (m, 1 H, NCH₂CH₂), 3.03 (d_{br}, $J = 13.3$ Hz, 1 H, NCHCH₂), 3.24 (d, $J = 18.0$ Hz, 1 H,

NCHCCCH₂), 3.29 (d, $J = 18.0$ Hz, 1 H, NCHCCCH₂), 3.21–3.33 (m, 1 H, NCH₂CH₂), 5.00 (s_{br}, 1 H, NCHCH₂), 7.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, NCHCCCH), 7.24–7.46 (m, 7 H, NCHCCCHCH, NCHCCHCH, CH_{Ph}), 7.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H, NCHCCH), 9.54 (s_{br}, 1 H, NH₂⁺), 10.17 (s_{br}, 1 H, NH₂⁺) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 22.6 °C, TMS): $\delta = 32.47$ (t, 1 C, NCHCH₂), 34.68 (s, 1 C, NCHCH₂C), 36.73 (t, 1 C, NCH₂CH₂ oder NCH₂CH₂), 36.82 (t, 1 C, NCH₂CH₂ oder NCH₂CH₂), 41.41 (t, 1 C, NCHCCCH₂), 51.92 (d, 1 C, NCHCH₂), 124.51 (d, 2 C, CH_{Ph,o}), 126.84 (d, 1 C, CH_{Ph,p}), 127.26 (d, 1 C, NCHCCHCH), 128.29 (d, 1 C, NCHCCCH), 128.42 (s, 1 C, NCHC), 128.80 (d, 2 C, CH_{Ph,m}), 129.84 (d, 1 C, NCHCCCHCH), 130.70 (d, 1 C, NCHCCH), 138.62 (s, 1 C, NCHCC), 147.96 (s, 1 C, C_{Ph}) ppm. M (C₁₈H₂₀ClN) = 285.82. MS (ESI⁺) m/z (%): 535 (18, [2M-Cl]⁺), 250 (100, [M-Cl]⁺). HRMS (ESI⁺): [M-Cl]⁺ ber. für C₁₈H₂₀N, 250.1596; gef. 250.1589.

5-Benzyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan · HCl (317)



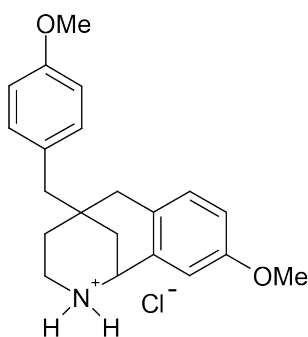
317

Nach **AAV 14** aus **311** (26.5 mg, 0.0729 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) und TFA (2 mL).

317: 21.3 mg (97%). Farbloser Feststoff, Smp.: 112–116 °C (Zersetzung). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3024, 2928, 2813, 2735, 2666, 2484, 1587, 1494, 1453$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.8 °C, TMS): $\delta = 1.73$ (d_{br}, $J = 14.0$ Hz, 1 H, NCH₂CH₂), 1.89 (d_{br}, $J = 13.6$ Hz, 1 H, NCHCH₂), 2.17 (td_{br}, $J = 14.0/4.7$ Hz, 1 H, NCH₂CH₂), 2.50 (d_{br}, $J = 13.6$ Hz, 1 H, NCHCH₂), 2.61 (d, $J = 17.9$ Hz, 1 H, NCHCCCH₂), 2.62–2.78 (m, 1 H, NCH₂CH₂), 2.73 (s, 2 H, CH₂Ph), 3.05 (d, $J = 17.9$ Hz, 1 H, NCHCCCH₂), 3.19 (dd_{br}, $J = 12.9/4.7$ Hz, 1 H, NCH₂CH₂), 4.80 (s_{br}, 1 H, NCHCH₂), 7.13 (d, $J =$

7.3 Hz, 1 H, NCHCCCH), 7.16–7.37 (m, 7 H, NCHCCCHCH, NCHCCHCH, CH_{Bn}), 7.59 (dd, $J = 7.4/1.0$ Hz, 1 H, NCHCCH), 9.39 (s_{br}, 1 H, NH₂⁺), 9.96 (s_{br}, 1 H, NH₂⁺) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 18.4 °C, TMS): $\delta = 31.92$ (s, 1 C, NCHCH₂C), 33.92 (t, 1 C, NCHCH₂), 35.38 (t, 1 C, NCH₂CH₂), 36.61 (t, 1 C, NCH₂CH₂), 38.00 (t, 1 C, NCHCCCH₂), 49.94 (t, 1 C, CH₂Ph), 51.92 (d, 1 C, NCHCH₂), 126.73 (d, 1 C, CH_{Bn,p}), 126.99 (d, 1 C, NCHCCHCH), 128.20 (d, 2 C, CH_{Bn,m}), 128.38 (d, 1 C, NCHCCCH), 128.52 (s, 1 C, NCHC), 129.64 (d, 1 C, NCHCCCHCH), 130.58 (d, 1 C, NCHCCH), 130.61 (d, 2 C, CH_{Bn,o}), 136.14 (s, 1 C, C_{Bn}), 138.68 (s, 1 C, NCHCC) ppm. $M(C_{19}H_{22}ClN) = 299.84$. MS (ESI⁺) m/z (%): 563 (62, [2M-Cl]⁺), 527 (18, [2(M-HCl)+H]⁺), 264 (100, [M-Cl]⁺). HRMS (ESI⁺): [M-Cl]⁺ ber. für C₁₉H₂₂N, 264.1752; gef. 264.1746. C₁₉H₂₁N × HCl × 0.20 H₂O (303.44): ber. C 75.21, H 7.44, N 4.62; gef. C 75.04, H 7.51, N 4.62.

7⁴-Methoxy-5-(4-methoxybenzyl)-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo-[3.2.1]octaphan · HCl (312)



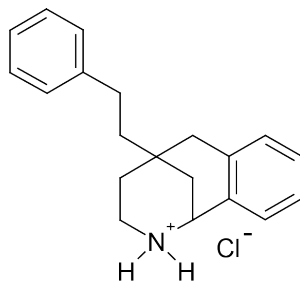
312

Nach **AAV 14** aus **306** (14.7 mg, 0.0347 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) und TFA (1.5 mL).

312: 11.4 mg (91%). Farbloser Feststoff, Smp.: 217–222 °C (Zersetzung). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2928, 2834, 2731, 2646, 2483, 1612, 1586, 1511, 1453, 1242$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 22.0 °C, TMS): $\delta = 1.69$ (d_{br}, $J = 13.6$ Hz, 1 H, NCH₂CH₂), 1.87 (d_{br}, $J = 13.1$ Hz, 1 H, NCHCH₂), 2.12 (t_{br}, $J = 13.6$ Hz, 1 H, NCH₂CH₂), 2.43 (d_{br}, $J = 13.1$ Hz, 1 H, NCHCH₂), 2.51 (d, $J = 17.4$ Hz, 1 H, NCHCCCH₂), 2.65 (s, 2 H, CH₂Ph), 2.61–2.77 (m, 1 H, NCH₂CH₂), 2.95 (d, $J = 17.4$ Hz, 1 H, NCHCCCH₂),

3.17 (d_{br}, $J = 9.7$ Hz, 1 H, NCH₂CH₂), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 4.76 (s_{br}, 1 H, NCHCH₂), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 3 H, NCHCCCHCH, CH_{Bn,m}), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, NCHCCCH), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, CH_{Bn,o}), 7.18 (s_{br}, 1 H, NCHCCH), 9.26 (s_{br}, 1 H, NH₂⁺), 9.94 (s_{br}, 1 H, NH₂⁺) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 18.8 °C, TMS): $\delta = 32.15$ (s, 1 C, NCHCH₂C), 34.08 (t, 1 C, NCHCH₂), 35.37 (t, 1 C, NCH₂CH₂), 37.01 (t, 1 C, NCH₂CH₂), 37.34 (t, 1 C, NCHCCCH₂), 49.18 (t, 1 C, CH₂Ph), 52.47 (d, 1 C, NCHCH₂), 55.35 (q, 1 C, OCH₃), 55.82 (q, 1 C, OCH₃), 113.65 (d, 2 C, CH_{Bn,m}), 113.88 (d, 1 C, NCHCCH), 117.66 (d, 1 C, NCHCCCHCH), 128.30 (s, 1 C, C_{Bn}), 129.32 (s, 1 C, NCHC), 129.44 (d, 1 C, NCHCCCH), 130.41 (s, 1 C, NCHCC), 131.61 (d, 2 C, CH_{Bn,o}), 158.32 (s, 1 C, NCHCCHC), 158.51 (s, 1 C, C_{Bn,p}) ppm. $M(C_{21}H_{26}ClNO_2) = 359.90$. MS (FAB, NBA) m/z (%): 324 (100, [M-Cl]⁺). HRMS (FAB, NBA): [M-Cl]⁺ ber. für C₂₁H₂₆NO₂, 324.1964; gef. 324.1980. C₂₁H₂₅NO₂ × HCl × 0.25 H₂O (364,41): ber. C 69.22, H 7.33, N 3.84; gef. C 69.11, H 7.09, N 3.79.

5-(2-Phenylethyl)-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan · HCl (313)



313

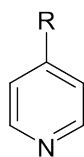
Nach **AAV 14** aus **307** (22.8 mg, 0.0604 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) und TFA (2 mL).

313: 18.0 mg (95%). Farbloser Feststoff, Smp.: 200–208 °C (Zersetzung). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2927, 2715, 2646, 2486, 2361, 2342, 1587, 1493, 1455, 1455$ cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 16.3 °C, TMS): $\delta = 1.67$ – 1.93 (m, 3 H, CH₂CH₂Ph, NCH₂CH₂), 1.89 (d_{br}, $J = 13.2$ Hz, 1 H, NCHCH₂), 2.16 (t_{br}, $J = 12.4$ Hz, 1 H, NCH₂CH₂), 2.47 (d_{br}, $J = 13.2$ Hz, 1 H, NCHCH₂), 2.62–2.73 (m, 2 H, CH₂CH₂Ph), 2.62–2.91 (m,

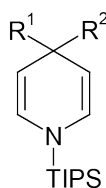
1 H, NCH_2CH_2), 2.87 (d, $J = 18.0$ Hz, 1 H, NCHCCCH_2), 3.02 (d, $J = 18.0$ Hz, 1 H, NCHCCCH_2), 3.23 (d_{br}, $J = 9.3$ Hz, 1 H, NCH_2CH_2), 4.82 (s_{br}, 1 H, NCHCH_2), 7.17–7.24 (m, 4 H, NCHCCCH , $\text{CH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,p}}$, $\text{CH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,o}}$), 7.27–7.37 (m, 4 H, NCHCCCHCH , NCHCCHCH , $\text{CH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,m}}$), 7.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 1 H, NCHCCH), 9.40 (s_{br}, 1 H, NH_2^+), 9.98 (s_{br}, 1 H, NH_2^+) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 18.5 °C, TMS): $\delta = 29.33$ (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 30.96 (s, 1 C, NCHCH_2C), 33.87 (t, 1 C, NCHCH_2), 34.63 (t, 1 C, NCH_2CH_2), 36.67 (t, 1 C, NCH_2CH_2), 39.01 (t, 1 C, NCHCCCH_2), 46.23 (t, 1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 51.87 (d, 1 C, NCHCH_2), 125.99 (d, 1 C, $\text{CH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,p}}$), 127.08 (d, 1 C, NCHCCHCH), 128.31 (d, 2 C, $\text{CCH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,o}}$), 128.41 (d, 1 C, NCHCCCH), 128.54 (d, 2 C, $\text{CH}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph,m}}$), 128.91 (s, 1 C, NCHC), 129.72 (d, 1 C, NCHCCCHCH), 130.73 (d, 1 C, NCHCCH), 138.63 (s, 1 C, NCHCC), 141.88 (s, 1 C, $\text{C}_{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}}$) ppm. M ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}$) = 313.87. MS (FAB, NBA) m/z (%): 278 (100, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$). HRMS (ESI⁺): $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}$, 278.1909; gef. 278.1902. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N} \times \text{HCl} \times 0.25 \text{ H}_2\text{O}$ (318.37): ber. C 75.45, H 7.76, N 4.40; gef. C 77.25, H 7.82, N 4.16.

7 Formelverzeichnis

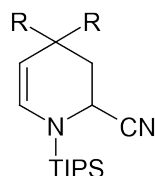
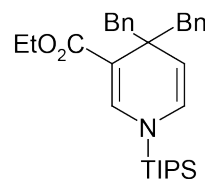
Im vorliegenden Formelverzeichnis werden die Strukturformeln^{III} aller in dieser Arbeit erstmals dargestellten oder auf neuem Weg synthetisierten Verbindungen aufgeführt. Die Zahlen neben den Verbindungsnummern geben an, auf welchen Seiten im theoretischen und experimentellen Teil sowie im Anhang die jeweilige Substanz beschrieben wird (Experimenteller Teil: *kursiv*, Anhang: unterstrichen).



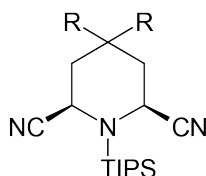
R	
4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	160 34, 137
4-FC ₆ H ₄ CH ₂	161 34, 138
CH ₂ CH ₂ Ph	162 34, 139



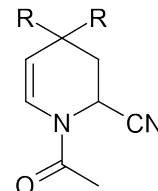
R ¹	R ²	
Et	Et	164 36, 140
Et	Allyl	165 36, 141
4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	172 36, 143
4-FC ₆ H ₄ CH ₂	4-FC ₆ H ₄ CH ₂	173 36, 144
CH ₂ CH ₂ Ph	Allyl	175 36, 146
Bn	CH ₂ CH ₂ Ph	173 36, 144
CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	176 36, 147



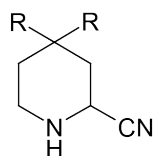
R	
Et	189 44, 153
Bn	191 47, 154
CH ₂ CH ₂ Ph	193 50, 155



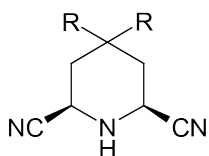
R	
Et	190 44, 156
Bn	192 47, 157
CH ₂ CH ₂ Ph	194 50, 158



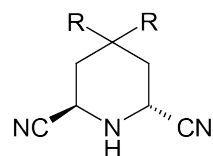
R	
Et	195 51, 162
Bn	196 51, 163
CH ₂ CH ₂ Ph	197 51, 164



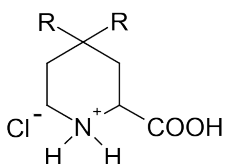
R
Et **200** 53, 159
Bn **201** 53, 160
CH₂CH₂Ph **202** 53, 161



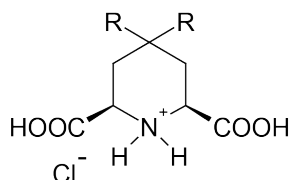
R
Et **183** 40, 149
Bn **185** 40, 150
CH₂CH₂Ph **187** 40, 151



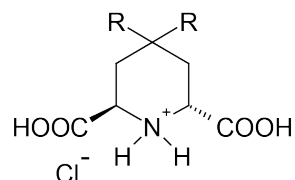
R
Et **184** 40, 149
Bn **186** 40, 150
CH₂CH₂Ph **188** 40, 151



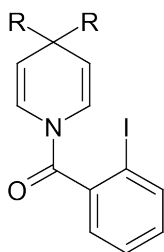
R
Et **203** 54, 165
Bn **204** 54, 166
CH₂CH₂Ph **205** 54, 167



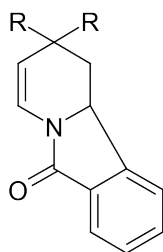
R
Et **206** 55, 169
Bn **208** 55, 170
CH₂CH₂Ph **210** 55, 172



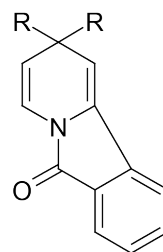
R
Et **207** 55, 168
Bn **209** 55, 170
CH₂CH₂Ph **211** 55, 171



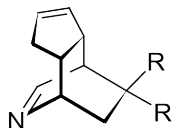
R
Et **215** 57, 173
Bn **216** 57, 174



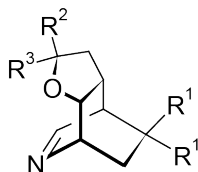
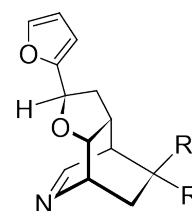
R
Et **225** 61, 177
Bn **226** 61, 178



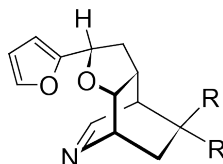
R
Et **219** 58, 175
Bn **220** 58, 176



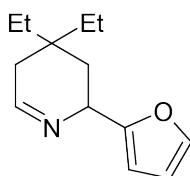
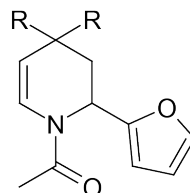
R

Et **237** 68, 179Bn **233** 67, 1804-MeOC₆H₄CH₂ **234** 68, 1814-FC₆H₄CH₂ **235** 68, 183CH₂CH₂Ph **236** 68, 184R¹ R² R³Et OEt H **239a** 71, 185Et H OEt **239b** 71, 185Bn OEt H **238** 71, 187, 267

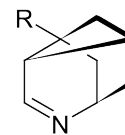
R

Et **244a** 75, 188Bn **242a** 74, 190

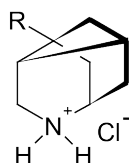
R

Et **244b** 75, 188Bn **242b** 74, 190**241** 75, 192

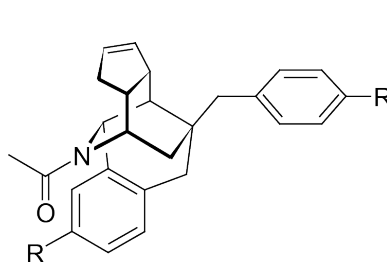
R

Et **245** 75, 193Bn **243** 74, 194

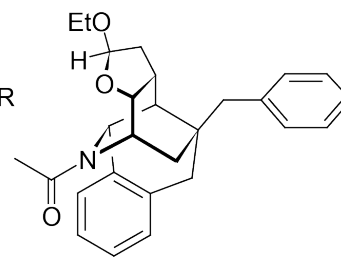
R

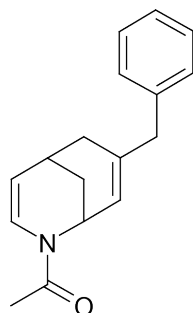
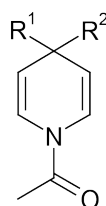
Et **246** 77, 196Ph **247** 77, 197Bn **248** 77, 198, 276CH₂CH₂Ph **249** 77, 199

R

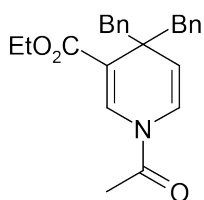
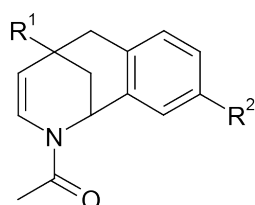
Et **250** 77, 200Ph **251** 77, 201Bn **252** 77, 202CH₂CH₂Ph **253** 77, 203

R

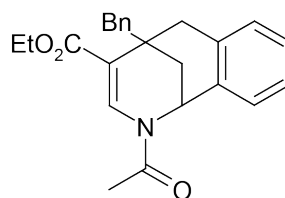
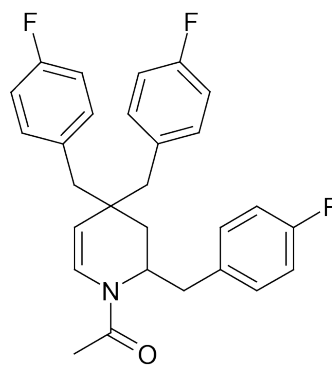
H **256** 78, 204, 282OMe **254** 78, 205F **255** 78, 206**257** 80, 208

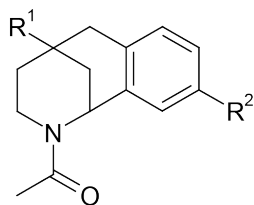
**259** 80, 209

R ¹	R ²	
Et	Et	198 52, 210
Bn	Et	273 90, 211
Bn	<i>i</i> Pr	274 90, 212
Ph	Bn	275 90, 213
4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	269 90, 215
4-FC ₆ H ₄ CH ₂	4-FC ₅ H ₄ CH ₂	270 90, 216
Bn	CH ₂ CH ₂ Ph	272 90, 217
CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ Ph	271 90, 218

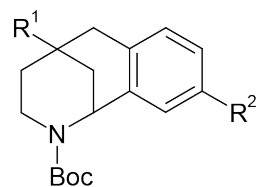
**276** 90, 214

R ¹	R ²	
Et	H	279 92, 219
<i>i</i> Pr	H	280 92, 220
Ph	H	281 92, 222
Bn	H	268 92, 223
4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	MeO	277 92, 224
4-FC ₆ H ₄ CH ₂	F	288 96, 226
CH ₂ CH ₂ Ph	H	278 92, 229

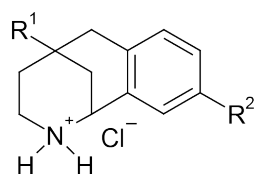
**295** 99, 228**291** 96, 226



R ¹	R ²	
Et	H	284 94, 231
<i>i</i> Pr	H	285 94, 232
Ph	H	286 94, 234
Bn	H	287 94, 235
4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	MeO	282 94, 237
CH ₂ CH ₂ Ph	H	283 94, 238



R ¹	R ²	
Et	H	308 114, 240
<i>i</i> Pr	H	309 114, 241
Ph	H	310 114, 243
Bn	H	311 114, 244
4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	MeO	306 114, 246
CH ₂ CH ₂ Ph	H	307 114, 248



R ¹	R ²	
Et	H	314 114, 249
<i>i</i> Pr	H	315 114, 250
Ph	H	316 114, 251
Bn	H	317 114, 252
4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	MeO	312 114, 253
CH ₂ CH ₂ Ph	H	313 114, 254

8 Abkürzungsverzeichnis

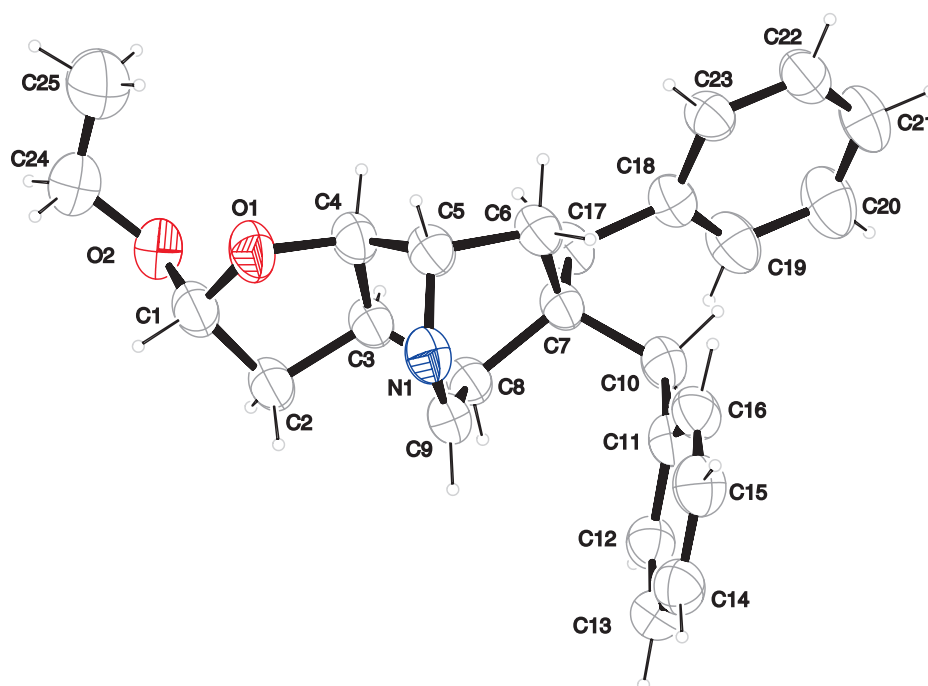
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Äquiv.	Äquivalente
AcCl	Acetylchlorid
arom.	Aromatisch
Ar	Aryl
ber.	Berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Boc ₂ O	Di(<i>tert</i> -butyl)dicarbonat
<i>c</i>	Concentration
CHN	Verbrennungsanalyse/Elementaranalyse
CI	Chemical Ionisation
COSY	Correlated Spectroscopy
Cp	Cyclopentadien
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatogramm
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
ds	Diastereoselektivität
EI	Electronic Ionisation
ESI	Electron Spray Ionisation
Et	Ethyl

Et ₃ N	Triethylamin
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
FAB	Fast Atom Bombardment
gef.	Gefunden
h	Stunde(n)
HI	Hauptisomer
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
IR	Infrarot-Spektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
konz.	Konzentriert
Lit.	Literatur(wert)
m	Multipllett
M	Molar
M ⁺	Molekülionenpeak
Me	Methyl
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
mL	Milliliter
μL	Microliter
min	Minute(n)
MPLC	Medium Pressure Liquid Chromatography
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
MW	Mikrowelle

m/z	Masse/Ladung
NI	Nebenisomer
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Ph	Phenyl
ppm	Parts per million
<i>i</i> Pr	Isopropyl
q	Quartett
R_f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
sat.	Saturated
SC	Säulenchromatographie
sept	Septett
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
t	Time
T	Temperature
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TIPS-OTf	Triisopropylsilyltrifluormethansulfonat
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl

9 Anhang

9.1 Röntgenstruktur von 11,11-Dibenzyl-4-ethoxy-3-oxa-9-azatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-8-en (238)



Crystal Data

Formula	C ₂₅ H ₂₉ NO ₂
Formula Weight	375.50
Crystal System	Monoclinic
Space group	C2/c (No. 15)
a, b, c [Å]	21.7056(10), 9.1126(3), 21.3928(11)
Alpha, beta, gamma [°]	90, 107.7656(18), 90
V [Å ³]	4029.6(3)
Z	8
D(calc) [g/cm ³]	1.23793(9)
Mu(MoKa) [/mm]	0.077
F(000)	1616
Crystal Size [mm]	0.20 x 0.19 x 0.06

Data Collection

Temperature [K]	200
Radiation [Å]	MoKa 0.71073
Theta Min-Max [°]	3.21, 24.25
Dataset	-24: 24; -10: 10; -24: 24
Tot., Uniq. Data, R(int)	10842, 3211, 0.056
Observed data [$I > 2.0 \sigma(I)$]	2570

Refinement

Nref, Npar	3211, 254
R, wR2, S	0.0626, 0.1766, 1.067
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0860P)^2 + 4.3030P]$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00
Min. and Max. Resd. Dens. [e/Å ³]	-0.34, 0.87

**Final Coordinates and Equivalent Isotropic Displacement Parameters of the
non-Hydrogen atoms**

Atom	x	y	z	U(eq) [Å ²]
O1	0.36673(8)	0.16428(19)	0.62667(9)	0.0557(7)
O2	0.46329(9)	0.2996(2)	0.65110(10)	0.0612(7)
N1	0.24440(10)	0.1682(2)	0.65617(11)	0.0481(7)
C1	0.42053(12)	0.2216(3)	0.67662(13)	0.0523(9)
C2	0.39146(12)	0.3274(3)	0.71399(12)	0.0478(8)
C3	0.33493(11)	0.3960(3)	0.66028(11)	0.0423(8)
C4	0.31960(12)	0.2799(3)	0.60501(12)	0.0452(8)
C5	0.25196(12)	0.2202(3)	0.59383(12)	0.0447(8)
C6	0.20316(12)	0.3448(3)	0.56745(12)	0.0444(8)
C7	0.21684(11)	0.4754(3)	0.61644(11)	0.0403(8)
C8	0.27206(11)	0.4215(3)	0.67847(11)	0.0409(8)
C9	0.25370(11)	0.2730(3)	0.69700(12)	0.0447(8)
C10	0.15565(11)	0.5205(3)	0.63454(12)	0.0447(8)
C11	0.12953(11)	0.4165(3)	0.67502(12)	0.0421(8)
C12	0.14809(12)	0.4309(3)	0.74295(12)	0.0464(8)
C13	0.12482(13)	0.3379(3)	0.78137(13)	0.0505(9)
C14	0.08295(13)	0.2267(3)	0.75308(14)	0.0534(9)
C15	0.06349(13)	0.2103(3)	0.68558(14)	0.0548(9)
C16	0.08545(12)	0.3053(3)	0.64680(13)	0.0490(8)
C17	0.24076(12)	0.6127(3)	0.58728(12)	0.0442(8)
C18	0.18868(11)	0.7100(3)	0.54323(12)	0.0436(8)
C19	0.17684(13)	0.8467(3)	0.56495(14)	0.0558(9)
C20	0.12853(15)	0.9371(3)	0.52647(16)	0.0675(10)
C21	0.09129(14)	0.8907(3)	0.46522(15)	0.0631(10)
C22	0.10254(13)	0.7555(3)	0.44298(13)	0.0533(9)
C23	0.15107(12)	0.6661(3)	0.48112(12)	0.0468(8)

Fortsetzung

Atom	x	y	z	U(eq) [Å ²]
C24	0.50260(18)	0.2136(5)	0.62275(18)	0.0889(14)
C25	0.4789(2)	0.1897(6)	0.5549(2)	0.1094(19)

Hydrogen Atom Positions and Isotropic Displacement Parameters

Atom	x	y	z	U(iso) [Å ²]
H1	0.44390	0.14110	0.70620	0.0630
H2A	0.42330	0.40300	0.73650	0.0570
H2B	0.37590	0.27530	0.74690	0.0570
H3	0.34910	0.48970	0.64450	0.0510
H4	0.32330	0.32460	0.56360	0.0540
H5	0.24360	0.13790	0.56140	0.0540
H6A	0.15870	0.30790	0.56070	0.0530
H6B	0.20630	0.37850	0.52450	0.0530
H8	0.27920	0.49240	0.71570	0.0490
H9	0.24900	0.25740	0.73920	0.0540
H10A	0.16500	0.61490	0.65850	0.0540
H10B	0.12070	0.53930	0.59310	0.0540
H12	0.17750	0.50660	0.76340	0.0560
H13	0.13780	0.35090	0.82760	0.0610
H14	0.06750	0.16150	0.77960	0.0640
H15	0.03480	0.13310	0.66570	0.0660
H16	0.07040	0.29500	0.60040	0.0590
H17A	0.26740	0.67320	0.62410	0.0530
H17B	0.26930	0.57910	0.56190	0.0530
H19	0.20230	0.87960	0.60710	0.0670

Fortsetzung

Atom	x	y	z	U(iso) [Å ²]
H20	0.12110	1.03070	0.54230	0.0810
H21	0.05810	0.95210	0.43870	0.0760
H22	0.07680	0.72280	0.40100	0.0640
H23	0.15880	0.57340	0.46460	0.0560
H24A	0.54540	0.26190	0.63250	0.1070
H24B	0.50960	0.11690	0.64490	0.1070
H25A	0.43780	0.13630	0.54450	0.1640
H25B	0.51030	0.13180	0.54070	0.1640
H25C	0.47200	0.28420	0.53190	0.1640

(An)isotropic Displacement Parameters

Atom	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
O1	0.0491(11)	0.0477(11)	0.0619(12)	-0.0063(9)	0.0044(9)	0.0136(8)
O2	0.0474(11)	0.0700(13)	0.0657(13)	0.0019(10)	0.0165(9)	0.0130(9)
N1	0.0438(12)	0.0411(12)	0.0550(13)	0.0037(10)	0.0085(10)	0.0063(9)
C1	0.0462(15)	0.0536(16)	0.0496(15)	0.0026(12)	0.0036(12)	0.0101(12)
C2	0.0415(14)	0.0498(15)	0.0454(14)	0.0027(12)	0.0032(11)	0.0065(11)
C3	0.0396(13)	0.0413(13)	0.0411(13)	0.0017(10)	0.0051(10)	0.0045(10)
C4	0.0439(14)	0.0409(14)	0.0459(14)	-0.0007(11)	0.0063(11)	0.0073(11)
C5	0.0464(14)	0.0383(13)	0.0440(14)	-0.0041(11)	0.0059(11)	0.0038(11)
C6	0.0421(14)	0.0433(14)	0.0416(14)	0.0005(11)	0.0035(11)	0.0022(11)
C7	0.0381(13)	0.0384(13)	0.0394(13)	0.0019(10)	0.0044(10)	0.0046(10)
C8	0.0426(13)	0.0385(13)	0.0375(13)	-0.0008(10)	0.0061(10)	0.0047(10)
C9	0.0407(14)	0.0465(15)	0.0435(14)	0.0059(12)	0.0077(11)	0.0090(11)
C10	0.0423(13)	0.0405(14)	0.0474(14)	0.0030(11)	0.0079(11)	0.0062(10)

Fortsetzung

Atom	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
C11	0.0354(12)	0.0408(13)	0.0470(14)	0.0012(11)	0.0078(11)	0.0051(10)
C12	0.0418(14)	0.0460(14)	0.0479(15)	-0.0063(11)	0.0087(11)	0.0004(11)
C13	0.0490(15)	0.0574(16)	0.0439(14)	0.0017(12)	0.0122(12)	0.0044(13)
C14	0.0463(15)	0.0578(17)	0.0565(17)	0.0086(13)	0.0163(13)	0.0021(13)
C15	0.0425(15)	0.0518(16)	0.0659(18)	-0.0036(14)	0.0102(13)	-0.0082(12)
C16	0.0391(14)	0.0557(15)	0.0459(14)	-0.0018(12)	0.0038(11)	-0.0003(12)
C17	0.0427(13)	0.0405(13)	0.0429(14)	0.0024(11)	0.0036(11)	0.0000(11)
C18	0.0399(13)	0.0405(14)	0.0470(14)	0.0059(11)	0.0084(11)	-0.0028(10)
C19	0.0563(16)	0.0417(15)	0.0581(17)	0.0014(12)	0.0009(13)	-0.0007(12)
C20	0.0673(19)	0.0403(15)	0.081(2)	0.0023(15)	0.0022(16)	0.0089(14)
C21	0.0560(17)	0.0532(17)	0.0686(19)	0.0141(15)	0.0018(15)	0.0103(14)
C22	0.0470(15)	0.0596(17)	0.0472(15)	0.0095(13)	0.0053(12)	0.0032(13)
C23	0.0497(15)	0.0458(14)	0.0420(14)	0.0046(11)	0.0099(12)	0.0031(11)
C24	0.077(2)	0.117(3)	0.073(2)	0.003(2)	0.0234(19)	0.043(2)
C25	0.105(3)	0.133(4)	0.083(3)	-0.006(3)	0.018(2)	0.047(3)

Bond Distances [Å]

O1-C1	1.420(3)	C20-C21	1.379(4)
O1-C4	1.443(3)	C21-C22	1.369(4)
O2-C1	1.405(3)	C22-C23	1.384(4)
O2-C24	1.423(5)	C24-C25	1.401(6)
N1-C5	1.471(3)	C1-H1	1.0000
N1-C9	1.268(3)	C2-H2A	0.9900
C1-C2	1.508(4)	C2-H2B	0.9900
C2-C3	1.535(4)	C3-H3	1.0000
C3-C4	1.545(4)	C4-H4	1.0000

Fortsetzung

C3-C8	1.547(4)	C5-H5	1.0000
C4-C5	1.515(4)	C6-H6A	0.9900
C5-C6	1.538(4)	C6-H6B	0.9900
C6-C7	1.553(4)	C8-H8	1.0000
C7-C8	1.571(3)	C9-H9	0.9500
C7-C10	1.548(4)	C10-H10A	0.9900
C7-C17	1.556(4)	C10-H10B	0.9900
C8-C9	1.498(4)	C12-H12	0.9500
C10-C11	1.506(4)	C13-H13	0.9500
C11-C12	1.391(3)	C14-H14	0.9500
C11-C16	1.398(4)	C15-H15	0.9500
C12-C13	1.379(4)	C16-H16	0.9500
C13-C14	1.372(4)	C17-H17A	0.9900
C14-C15	1.383(4)	C17-H17B	0.9900
C15-C16	1.381(4)	C19-H19	0.9500
C17-C18	1.517(4)	C20-H20	0.9500
C18-C19	1.381(4)	C21-H21	0.9500
C18-C23	1.389(4)	C22-H22	0.9500
C19-C20	1.389(4)	C23-H23	0.9500
C24-H24A	0.9900	C25-H25B	0.9800
C24-H24B	0.9900	C25-H25C	0.9800
C25-H25A	0.9800		

Bond Angles [°]

C1-O1-C4	108.22(19)	C10-C11-C12	120.1(2)
C1-O2-C24	116.1(2)	C10-C11-C16	122.4(2)
C5-N1-C9	110.1(2)	C12-C11-C16	117.5(2)

Fortsetzung

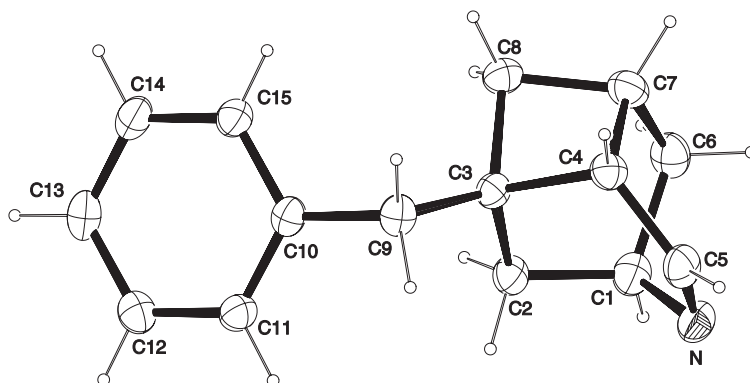
O1-C1-O2	112.5(2)	C11-C12-C13	121.5(2)
O1-C1-C2	104.7(2)	C12-C13-C14	120.3(2)
O2-C1-C2	108.4(2)	C13-C14 -C15	119.4(3)
C1-C2-C3	103.4(2)	C14-C15-C16	120.5(3)
C2-C3-C4	103.3(2)	C11-C16-C15	120.8(2)
C2-C3-C8	116.0(2)	C7-C17-C18	116.3(2)
C4-C3-C8	107.2(2)	C17-C18-C19	119.9(2)
O1-C4-C3	106.75(19)	C17-C18-C23	122.3(2)
O1-C4-C5	110.3(2)	C19-C18-C23	117.8(2)
C3-C4-C5	109.8(2)	C18-C19-C20	121.3(3)
N1-C5-C4	110.1(2)	C19-C20-C21	119.9(3)
N1-C5-C6	108.4(2)	C20-C21-C22	119.4(3)
C4-C5-C6	108.6(2)	C21-C22-C23	120.6(3)
C5-C6-C7	110.5(2)	C18-C23-C22	120.9(2)
C6-C7-C8	105.7(2)	O2-C24-C25	116.7(4)
C6-C7-C10	111.7(2)	O1-C1-H1	110.00
C6-C7-C17	111.35(19)	O2-C1-H1	110.00
C8-C7-C10	111.31(19)	C2-C1-H1	110.00
C8-C7-C17	109.2(2)	C1-C2-H2A	111.00
C10-C7-C17	107.7(2)	C1-C2-H2B	111.00
C3-C8-C7	109.80(18)	C3-C2-H2A	111.00
C3-C8-C9	104.9(2)	C3-C2-H2B	111.00
C7-C8-C9	108.1(2)	H2A-C2-H2B	109.00
N1-C9-C8	119.8(2)	C2-C3 -H3	110.00
C7-C10-C11	118.6(2)	C4-C3-H3	110.00
C8-C3-H3	110.00	C14-C15-H15	120.00
O1-C4-H4	110.00	C16-C15-H15	120.00
C3-C4-H4	110.00	C11-C16-H16	120.00
C5-C4-H4	110.00	C15-C16-H16	120.00

Fortsetzung

N1-C5-H5	110.00	C7-C17-H17A	108.00
C4-C5-H5	110.00	C7-C17-H17B	108.00
C6-C5-H5	110.00	C18-C17-H17A	108.00
C5-C6-H6A	110.00	C18-C17-H17B	108.00
C5-C6-H6B	110.00	H17A-C17-H17B	107.00
C7-C6-H6A	110.00	C18-C19-H19	119.00
C7-C6-H6B	110.00	C20-C19-H19	119.00
H6A-C6-H6B	108.00	C19-C20-H20	120.00
C3-C8-H8	111.00	C21-C20-H20	120.00
C7-C8-H8	111.00	C20-C21-H21	120.00
C9-C8-H8	111.00	C22-C21-H21	120.00
N1-C9-H9	120.00	C21-C22-H22	120.00
C8-C9-H9	120.00	C23-C22-H22	120.00
C7-C10-H10A	108.00	C18-C23-H23	120.00
C7-C10-H10B	108.00	C22-C23-H23	120.00
C11-C10-H10A	108.00	O2-C24-H24A	108.00
C11-C10-H10B	108.00	O2-C24-H24B	108.00
H10A-C10-H10B	107.00	C25-C24-H24A	108.00
C11-C12-H12	119.00	C25-C24-H24B	108.00
C13-C12-H12	119.00	H24A-C24-H24B	107.00
C12-C13-H13	120.00	C24-C25-H25A	109.00
C14-C13-H13	120.00	C24-C25-H25B	110.00
C13-C14-H14	120.00	C24-C25-H25C	110.00
C15-C14-H14	120.00	H25A-C25-H25B	109.00
H25A-C25-H25C	109.00	H25B-C25-H25C	109.00

9.2 Röntgenstruktur von

1-Benzyl-4-azatricyclo[3.3.1.0^{2,7}]non-3-en (248)



Crystal Data

Formula	C ₁₅ H ₁₇ N
Formula Weight	211.30
Crystal System	Monoclinic
Space group	Cc (No. 9)
a, b, c [Å]	6.1296(2), 20.8188(7), 9.1996(3)
Alpha, beta, gamma [°]	90, 103.618(2), 90
V [Å ³]	1140.97(7)
Z	4
D(calc) [g/cm ³]	1.230
Mu(MoKa) [/mm]	0.071
F(000)	456
Crystal Size [mm]	0.05 x 0.18 x 0.21

Data Collection Temperature [K]

Temperature [K]	200
Radiation [Å]	MoKa 0.71073
Theta Min-Max [°]	3.6, 27.5
Dataset	-7: 7; -26: 26; -11: 11
Tot., Uniq. Data, R(int)	4063, 1294, 0.029
Observed data [I>2.0 sigma(I)]	1198

Refinement	Nref, Npar	1294, 145
R, wR2, S		0.0423, 0.1233, 1.10
$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0704P)^2+0.3782P]$ where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$		
Max. and Av. Shift/Error		0.00, 0.00
Flack x		-5(6)
Min. and Max. Resd. Dens. [e/Å ³]		-0.16, 0.25

Final Coordinates and Equivalent Isotropic Displacement Parameters of the non-Hydrogen atoms

Atom	x	y	z	U(eq) [Å ²]
N	-0.0597(4)	0.46895(12)	0.8074(3)	0.0439(8)
C1	0.1167(5)	0.42740(14)	0.8961(4)	0.0438(9)
C2	0.0673(5)	0.35783(13)	0.8415(3)	0.0375(8)
C3	0.1115(4)	0.35139(12)	0.6849(3)	0.0318(7)
C4	0.0950(5)	0.42123(13)	0.6175(3)	0.0363(8)
C5	-0.0624(5)	0.46424(14)	0.6681(3)	0.0432(9)
C6	0.3414(5)	0.44915(15)	0.8656(4)	0.0459(9)
C7	0.3463(5)	0.42838(15)	0.7090(4)	0.0437(8)
C8	0.3672(4)	0.35472(14)	0.7014(3)	0.0394(8)
C9	-0.0228(5)	0.29882(13)	0.5888(3)	0.0378(8)
C10	0.0288(4)	0.23221(12)	0.6524(3)	0.0342(7)
C11	-0.1080(4)	0.20139(13)	0.7301(3)	0.0393(8)
C12	-0.0580(5)	0.13986(14)	0.7876(3)	0.0429(9)
C13	0.1302(5)	0.10796(13)	0.7685(3)	0.0440(9)
C14	0.2704(5)	0.13821(14)	0.6923(4)	0.0444(9)
C15	0.2211(5)	0.19943(13)	0.6342(3)	0.0395(8)

Hydrogen Atom Positions and Isotropic Displacement Parameters

Atom	x	y	z	U(iso) [Å ²]
H1	0.12030	0.43090	1.00500	0.0530
H2A	0.16490	0.32780	0.91130	0.0450
H2B	-0.09110	0.34700	0.83830	0.0450
H4	0.07810	0.42190	0.50670	0.0440
H5	-0.16690	0.48880	0.59690	0.0520
H6A	0.35590	0.49640	0.87470	0.0550
H6B	0.46780	0.42930	0.93900	0.0550
H7	0.44710	0.45370	0.65950	0.0520
H8A	0.41690	0.33920	0.61280	0.0470
H8B	0.45630	0.33500	0.79450	0.0470
H9A	-0.18480	0.30750	0.57720	0.0450
H9B	0.00860	0.30030	0.48810	0.0450
H11	-0.23850	0.22260	0.74460	0.0470
H12	-0.15490	0.11960	0.84050	0.0510
H13	0.16320	0.06580	0.80720	0.0530
H14	0.40160	0.11690	0.67950	0.0530
H15	0.31850	0.21940	0.58150	0.0470

(An)isotropic Displacement Parameters

Atom	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
N	0.0450(14)	0.0366(12)	0.0506(15)	-0.0007(10)	0.0121(11)	0.0081(10)
C1	0.0529(17)	0.0387(14)	0.0404(14)	-0.0001(12)	0.0123(13)	0.0038(12)
C2	0.0459(16)	0.0332(13)	0.0344(13)	0.0058(10)	0.0116(11)	0.0030(11)
C3	0.0322(12)	0.0304(11)	0.0319(12)	0.0032(9)	0.0055(10)	0.0043(9)
C4	0.0373(14)	0.0367(13)	0.0350(13)	0.0055(11)	0.0088(10)	0.0015(11)

Fortsetzung

Atom	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
C5	0.0418(15)	0.0352(13)	0.0494(17)	0.0077(12)	0.0043(12)	0.0058(12)
C6	0.0411(15)	0.0419(14)	0.0492(16)	-0.0030(13)	-0.0002(12)	-0.0040(13)
C7	0.0337(13)	0.0450(15)	0.0526(16)	0.0050(13)	0.0107(11)	-0.0029(12)
C8	0.0328(15)	0.0426(14)	0.0430(14)	0.0007(12)	0.0093(11)	0.0042(11)
C9	0.0380(13)	0.0356(13)	0.0356(13)	0.0004(11)	0.0004(10)	0.0026(11)
C10	0.0345(13)	0.0320(12)	0.0326(13)	-0.0039(10)	0.0009(10)	0.0017(10)
C11	0.0336(15)	0.0384(13)	0.0459(16)	-0.0032(12)	0.0096(12)	0.0022(10)
C12	0.0477(16)	0.0388(14)	0.0416(15)	-0.0014(11)	0.0095(12)	-0.0052(12)
C13	0.0526(17)	0.0301(12)	0.0424(15)	-0.0026(11)	-0.0025(13)	0.0025(12)
C14	0.0431(17)	0.0361(13)	0.0516(17)	-0.0082(13)	0.0064(13)	0.0074(12)
C15	0.0385(14)	0.0360(13)	0.0449(15)	-0.0064(11)	0.0116(12)	0.0005(11)

Bond Distances [Å]

N-C1	1.472(4)	C14-C15	1.388(4)
N-C5	1.282(4)	C1-H1	1.0000
C1-C2	1.540(4)	C2-H2A	0.9900
C1-C6	1.537(5)	C2-H2B	0.9900
C2-C3	1.533(4)	C4-H4	1.0000
C3-C4	1.575(4)	C5-H5	0.9500
C3-C8	1.540(4)	C6-H6A	0.9900
C3-C9	1.521(4)	C6-H6B	0.9900
C4-C5	1.470(4)	C7-H7	1.0000
C4-C7	1.579(4)	C8-H8A	0.9900
C6-C7	1.511(5)	C8-H8B	0.9900
C7-C8	1.542(4)	C9-H9A	0.9900
C9-C10	1.509(4)	C9-H9B	0.9900

Fortsetzung

C10-C11	1.381(4)	C11-H11	0.9500
C10-C15	1.406(4)	C12-H12	0.9500
C11-C12	1.392(4)	C13-H13	0.9500
C12-C13	1.378(4)	C14-H14	0.9500
C13-C14	1.382(4)	C15-H15	0.9500

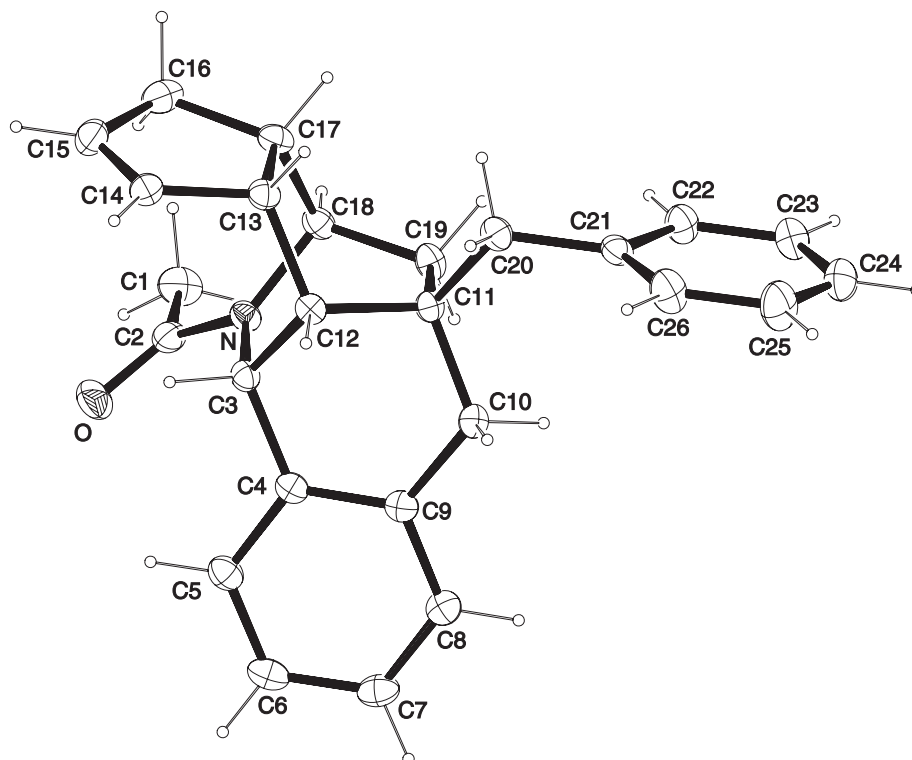
Bond Angles [°]

C1-N-C5	110.1(3)	C10-C15-C14	120.8(3)
N-C1-C2	108.0(3)	N-C1-H1	111.00
N-C1-C6	107.4(3)	C2-C1-H1	111.00
C2-C1-C6	109.5(3)	C6-C1-H1	111.00
C1-C2-C3	108.9(2)	C1-C2-H2A	110.00
C2-C3-C4	106.3(2)	C1-C2-H2B	110.00
C2-C3-C8	107.7(2)	C3-C2-H2A	110.00
C2-C3-C9	114.7(2)	C3-C2-H2B	110.00
C4-C3-C8	88.1(2)	H2A-C2-H2B	108.00
C4-C3-C9	117.4(2)	C3-C4-H4	113.00
C8-C3-C9	119.2(2)	C5-C4-H4	113.00
C3-C4-C5	115.1(2)	C7-C4-H4	113.00
C3-C4-C7	85.0(2)	N-C5-H5	120.00
C5-C4-C7	113.9(2)	C4-C5-H5	120.00
N-C5-C4	120.6(3)	C1-C6-H6A	110.00
C1-C6-C7	108.0(3)	C1-C6-H6B	110.00
C4-C7-C6	107.4(2)	C7-C6-H6A	110.00
C4-C7-C8	87.9(2)	C7-C6-H6B	110.00
C6-C7-C8	110.4(3)	H6A-C6-H6B	108.00
C3-C8-C7	87.5(2)	C4-C7-H7	116.00

Fortsetzung

C3-C9-C10	113.6(2)	C6-C7-H7	116.00
C9-C10-C11	122.0(2)	C8-C7-H7	116.00
C9-C10-C15	120.3(2)	C3-C8-H8A	114.00
C11-C10-C15	117.7(2)	C3-C8-H8B	114.00
C10-C11-C12	121.2(2)	C7-C8-H8A	114.00
C11-C12-C13	120.7(3)	C7-C8-H8B	114.00
C12-C13-C14	119.0(3)	H8A-C8-H8B	111.00
C13-C14-C15	120.6(3)	C3-C9-H9A	109.00
C3-C9-H9B	109.00	C13-C12-H12	120.00
C10-C9-H9A	109.00	C12-C13-H13	121.00
C10-C9-H9B	109.00	C14-C13-H13	121.00
H9A-C9-H9B	108.00	C13-C14-H14	120.00
C10-C11-H11	119.00	C15-C14-H14	120.00
C12-C11-H11	119.00	C10-C15-H15	120.00
C11-C12-H12	120.00	C14-C15-H15	120.00

9.3 Röntgenstruktur von 1-[8-Benzyl-12-aza-10(1,2)-benzenatetracyclo[6.4.1.0^{2,6}.0^{7,11}]tridecaphan-4-en-12-yl]ethanon (256)



Crystal Data

Formula	C ₂₆ H ₂₇ NO
Formula Weight	369.499
Crystal System	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /c (No. 14)
a, b, c [Å]	11.7310(4), 11.3009(4), 14.8094(5)
Alpha, beta, gamma [°]	90, 103.092(2), 90
V [Å ³]	1912.26(12)
Z	4
D(calc) [g/cm ³]	1.283
Mu(MoKa) [/mm]	0.077

F(000)	792
Crystal Size [mm]	0.44 x 0.23 x 0.20

Data Collection

Temperature [K]	200
Radiation [Å]	MoKa 0.71073
Theta Min-Max [°]	3.9, 26.3
Dataset	-14: 12 ; -14: 14 ; -18: 14
Tot., Uniq. Data, R(int)	12556, 3872, 0.030
Observed data [$I > 2.0 \sigma(I)$]	2387

Refinement

Nref, Npar	3872, 253
R, wR2, S	0.0395, 0.1113, 1.02
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0600P)^2]$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00
Min. and Max. Resd. Dens. [$e/\text{\AA}^3$]	-0.22, 0.22

Final Coordinates and Equivalent Isotropic Displacement Parameters of the non-Hydrogen atoms

Atom	x	y	z	U(eq) [\AA^2]
O	0.75616(10)	-0.21602(10)	0.77435(8)	0.0439(4)
N	0.79666(10)	-0.03906(10)	0.71813(8)	0.0258(4)
C1	0.89651(15)	-0.09854(16)	0.87703(11)	0.0434(6)
C2	0.81246(13)	-0.12323(15)	0.78522(11)	0.0319(6)
C3	0.70338(12)	-0.05335(13)	0.63213(10)	0.0254(5)
C4	0.58431(13)	-0.02294(13)	0.64966(10)	0.0256(5)
C5	0.51845(13)	-0.10911(14)	0.68212(11)	0.0315(5)
C6	0.41311(14)	-0.08047(15)	0.70366(11)	0.0349(6)

Fortsetzung

Atom	x	y	z	U(eq) [Å ²]
C7	0.37320(14)	0.03512(15)	0.69438(11)	0.0357(6)
C8	0.43565(13)	0.11985(14)	0.65951(10)	0.0313(5)
C9	0.54062(13)	0.09210(13)	0.63530(10)	0.0271(5)
C10	0.60007(13)	0.18406(13)	0.58837(11)	0.0281(5)
C11	0.72726(12)	0.15763(13)	0.58696(10)	0.0242(5)
C12	0.73522(12)	0.02718(13)	0.55825(10)	0.0244(5)
C13	0.85934(13)	-0.00261(13)	0.54741(10)	0.0274(5)
C14	0.87863(14)	-0.13002(14)	0.52916(12)	0.0332(6)
C15	0.96515(14)	-0.17745(15)	0.59113(12)	0.0390(6)
C16	1.02153(14)	-0.09075(15)	0.66416(12)	0.0388(6)
C17	0.94865(13)	0.02328(14)	0.64029(11)	0.0305(5)
C18	0.87921(13)	0.05734(13)	0.71287(10)	0.0278(5)
C19	0.80921(14)	0.17007(13)	0.68518(10)	0.0299(5)
C20	0.76580(13)	0.24091(13)	0.51565(10)	0.0293(5)
C21	0.72744(13)	0.36830(13)	0.51523(11)	0.0284(5)
C22	0.76951(14)	0.44617(14)	0.58807(11)	0.0350(6)
C23	0.73390(15)	0.56284(15)	0.58581(12)	0.0386(6)
C24	0.65492(15)	0.60535(16)	0.50941(13)	0.0438(7)
C25	0.61247(17)	0.53069(16)	0.43642(14)	0.0510(7)
C26	0.64809(15)	0.41382(15)	0.43908(12)	0.0422(6)

Hydrogen Atom Positions and Isotropic Displacement Parameters

Atom	x	y	z	U(iso) [Å ²]
H1A	0.87500	-0.02400	0.90260	0.0650
H1B	0.97630	-0.09250	0.86760	0.0650
H1C	0.89260	-0.16320	0.92030	0.0650

Fortsetzung

Atom	x	y	z	U(iso) [Å ²]
H3	0.70260	-0.13740	0.61090	0.0310
H5	0.54620	-0.18830	0.68950	0.0380
H6	0.36820	-0.14000	0.72480	0.0420
H7	0.30280	0.05590	0.71200	0.0430
H8	0.40680	0.19860	0.65180	0.0380
H10A	0.59720	0.26080	0.62000	0.0340
H10B	0.55500	0.19310	0.52360	0.0340
H12	0.67850	0.01340	0.49780	0.0290
H13	0.87860	0.04690	0.49690	0.0330
H14	0.83330	-0.17260	0.47820	0.0400
H15	0.98910	-0.25760	0.58960	0.0470
H16A	1.10420	-0.07680	0.66200	0.0470
H16B	1.01870	-0.11970	0.72670	0.0470
H17	1.00090	0.09020	0.63160	0.0370
H18	0.93400	0.06840	0.77470	0.0330
H19A	0.86350	0.23720	0.68540	0.0360
H19B	0.76170	0.18720	0.73100	0.0360
H20A	0.85230	0.23930	0.52760	0.0350
H20B	0.73530	0.20800	0.45290	0.0350
H22	0.82450	0.41810	0.64100	0.0420
H23	0.76380	0.61360	0.63680	0.0460
H24	0.63000	0.68550	0.50720	0.0530
H25	0.55800	0.55960	0.38350	0.0610
H26	0.61770	0.36370	0.38780	0.0510

(An)isotropic Displacement Parameters

Atom	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
O	0.0443(7)	0.0330(7)	0.0534(8)	0.0153(6)	0.0091(6)	-0.0045(6)
N	0.0266(7)	0.0253(7)	0.0251(7)	0.0031(6)	0.0049(6)	-0.0027(5)
C1	0.0403(10)	0.0541(12)	0.0343(10)	0.0182(9)	0.0052(8)	0.0001(9)
C2	0.0286(9)	0.0327(10)	0.0364(10)	0.0090(8)	0.0116(7)	0.0044(8)
C3	0.0280(8)	0.0225(8)	0.0260(8)	-0.0021(7)	0.0065(7)	-0.0015(6)
C4	0.0262(8)	0.0285(9)	0.0211(8)	-0.0011(7)	0.0033(6)	-0.0040(7)
C5	0.0321(9)	0.0319(9)	0.0286(9)	0.0019(7)	0.0030(7)	-0.0051(7)
C6	0.0314(9)	0.0451(11)	0.0288(9)	0.0017(8)	0.0078(7)	-0.0106(8)
C7	0.0300(9)	0.0491(12)	0.0300(9)	-0.0056(8)	0.0111(7)	-0.0013(8)
C8	0.0326(9)	0.0341(10)	0.0271(9)	-0.0030(7)	0.0068(7)	0.0007(7)
C9	0.0274(8)	0.0307(9)	0.0231(8)	-0.0039(7)	0.0055(7)	-0.0029(7)
C10	0.0313(9)	0.0246(9)	0.0286(8)	-0.0014(7)	0.0071(7)	0.0015(7)
C11	0.0268(8)	0.0223(8)	0.0230(8)	-0.0006(6)	0.0047(7)	-0.0008(6)
C12	0.0262(8)	0.0257(9)	0.0209(8)	-0.0002(6)	0.0044(6)	-0.0018(6)
C13	0.0298(9)	0.0282(9)	0.0262(8)	0.0021(7)	0.0107(7)	-0.0013(7)
C14	0.0321(9)	0.0314(10)	0.0392(10)	-0.0020(8)	0.0149(8)	0.0004(7)
C15	0.0396(10)	0.0329(10)	0.0492(11)	0.0054(9)	0.0200(9)	0.0086(8)
C16	0.0302(9)	0.0502(12)	0.0376(10)	0.0097(9)	0.0108(8)	0.0069(8)
C17	0.0263(9)	0.0345(10)	0.0310(9)	0.0050(7)	0.0074(7)	-0.0053(7)
C18	0.0275(8)	0.0281(9)	0.0255(8)	0.0012(7)	0.0013(7)	-0.0049(7)
C19	0.0364(9)	0.0245(9)	0.0268(8)	-0.0009(7)	0.0033(7)	-0.0041(7)
C20	0.0327(9)	0.0278(9)	0.0275(8)	0.0009(7)	0.0069(7)	-0.0023(7)
C21	0.0277(8)	0.0277(9)	0.0304(9)	0.0043(7)	0.0081(7)	-0.0037(7)
C22	0.0388(10)	0.0311(10)	0.0316(9)	0.0045(7)	0.0006(8)	0.0007(7)
C23	0.0485(11)	0.0299(10)	0.0372(10)	0.0005(8)	0.0096(9)	-0.0023(8)
C24	0.0472(11)	0.0312(11)	0.0519(12)	0.0081(9)	0.0090(9)	0.0043(8)
C25	0.0559(12)	0.0392(12)	0.0483(12)	0.0124(9)	-0.0082(10)	0.0061(9)
C26	0.0485(11)	0.0366(11)	0.0349(10)	0.0060(8)	-0.0046(8)	-0.0030(8)

Bond Distances [Å]

O-C2	1.230(2)	C21-C26	1.388(2)
N-C2	1.358(2)	C22-C23	1.381(2)
N-C3	1.4880(19)	C23-C24	1.376(3)
N-C18	1.4713(19)	C24-C25	1.373(3)
C1-C2	1.514(2)	C25-C26	1.383(3)
C3-C4	1.517(2)	C1-H1A	0.9800
C3-C12	1.533(2)	C1-H1B	0.9800
C4-C5	1.395(2)	C1-H1C	0.9800
C4-C9	1.396(2)	C3-H3	1.0000
C5-C6	1.383(2)	C5-H5	0.9500
C6-C7	1.384(2)	C6-H6	0.9500
C7-C8	1.375(2)	C7-H7	0.9500
C8-C9	1.394(2)	C8-H8	0.9500
C9-C10	1.506(2)	C10-H10A	0.9900
C10-C11	1.526(2)	C10-H10B	0.9900
C11-C12	1.543(2)	C12-H12	1.0000
C11-C19	1.558(2)	C13-H13	1.0000
C11-C20	1.556(2)	C14-H14	0.9500
C12-C13	1.538(2)	C15-H15	0.9500
C13-C14	1.492(2)	C16-H16A	0.9900
C13-C17	1.556(2)	C16-H16B	0.9900
C14-C15	1.318(2)	C17-H17	1.0000
C15-C16	1.498(2)	C18-H18	1.0000
C16-C17	1.543(2)	C19-H19A	0.9900
C17-C18	1.537(2)	C19-H19B	0.9900
C18-C19	1.521(2)	C20-H20A	0.9900
C20-C21	1.508(2)	C20-H20B	0.9900
C21-C22	1.393(2)	C22-H22	0.9500
C23-H23	0.9500	C25-H25	0.9500
C24-H24	0.9500	C26-H26	0.9500

Bond Angles [°]

C2-N-C3	120.16(12)	C11-C12-C13	110.84(12)
C2-N-C18	125.11(12)	C12-C13-C14	114.60(13)
C3-N-C18	113.60(11)	C12-C13-C17	109.29(12)
O-C2-N	121.41(14)	C14-C13-C17	104.02(12)
O-C2-C1	119.72(15)	C13-C14-C15	113.01(15)
N-C2-C1	118.78(14)	C14-C15-C16	112.41(15)
N-C3-C4	110.86(12)	C15-C16-C17	104.47(13)
N-C3-C12	107.20(11)	C13-C17-C16	105.82(13)
C4-C3-C12	111.74(12)	C13-C17-C18	107.92(12)
C3-C4-C5	120.29(13)	C16-C17-C18	113.76(13)
C3-C4-C9	120.36(13)	N-C18-C17	108.12(12)
C5-C4-C9	119.33(14)	N-C18-C19	108.23(12)
C4-C5-C6	120.66(15)	C17-C18-C19	111.13(12)
C5-C6-C7	119.86(15)	C11-C19-C18	110.95(12)
C6-C7-C8	119.83(15)	C11-C20-C21	116.61(13)
C7-C8-C9	121.11(15)	C20-C21-C22	123.15(14)
C4-C9-C8	119.05(14)	C20-C21-C26	120.11(14)
C4-C9-C10	121.36(14)	C22-C21-C26	116.73(14)
C8-C9-C10	119.46(13)	C21-C22-C23	122.15(15)
C9-C10-C11	115.31(13)	C22-C23-C24	119.78(16)
C10-C11-C12	108.12(12)	C23-C24-C25	119.30(17)
C10-C11-C19	111.59(12)	C24-C25-C26	120.74(18)
C10-C11-C20	109.03(12)	C21-C26-C25	121.31(16)
C12-C11-C19	106.29(12)	C2-C1-H1A	109.00
C12-C11-C20	110.23(12)	C2-C1-H1B	110.00
C19-C11-C20	111.49(12)	C2-C1-H1C	109.00
C3-C12-C11	109.32(12)	H1A-C1-H1B	109.00
C3-C12-C13	109.52(12)	H1A-C1-H1C	110.00

Fortsetzung

H1B-C1-H1C	109.00	C15-C16-H16B	111.00
N-C3-H3	109.00	C17-C16-H16A	111.00
C4-C3-H3	109.00	C17-C16-H16B	111.00
C12-C3-H3	109.00	H16A-C16-H16B	109.00
C4-C5-H5	120.00	C13-C17-H17	110.00
C6-C5-H5	120.00	C16-C17-H17	110.00
C5-C6-H6	120.00	C18-C17-H17	110.00
C7-C6-H6	120.00	N-C18-H18	110.00
C6-C7-H7	120.00	C17-C18-H18	110.00
C8-C7-H7	120.00	C19-C18-H18	110.00
C7-C8-H8	119.00	C11-C19-H19A	109.00
C9-C8-H8	119.00	C11-C19-H19B	109.00
C9-C10-H10A	108.00	C18-C19-H19A	109.00
C9-C10-H10B	108.00	C18-C19-H19B	109.00
C11-C10-H10A	108.00	H19A-C19-H19B	108.00
C11-C10-H10B	108.00	C11-C20-H20A	108.00
H10A-C10-H10B	107.00	C11-C20-H20B	108.00
C3-C12-H12	109.00	C21-C20-H20A	108.00
C11-C12-H12	109.00	C21-C20-H20B	108.00
C13-C12-H12	109.00	H20A C20-H20B	107.00
C12-C13-H13	110.00	C21-C22-H22	119.00
C14-C13-H13	110.00	C23-C22-H22	119.00
C17-C13-H13	110.00	C22-C23-H23	120.00
C13-C14-H14	124.00	C24-C23-H23	120.00
C15-C14-H14	123.00	C23-C24-H24	120.00
C14-C15-H15	124.00	C25-C24-H24	120.00
C16-C15-H15	124.00	C24-C25-H25	120.00
C15-C16-H16A	111.00	C26-C25-H25	120.00
C21-C26-H26	119.00	C25-C26-H26	119.00

Literaturverzeichnis

- [1] Böhm, H.-J.; Klebe, G.; Kubinyi, H. *Wirkstoffdesign*; Spektrum: Heidelberg, 1996; pp 50–57, 131.
- [2] Auterhoff, H.; Knabe, J.; Höltje, H.-D. *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, 14. Aufl.; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart, 1999; pp 675–678.
- [3] Hänsel, R.; Sticher, O. (Hrsg.) *Pharmakognosie – Phythopharmazie*, 7. Aufl.; Springer: Heidelberg, 2004; pp 936–941, 1002–1011.
- [4] Holsboer, F.; Gründer, G.; Benkert, O. (Hrsg.) *Handbuch der Psychopharmakotherapie*; Springer: Heidelberg, 2008; pp 837–840.
- [5] Helwig, H.; Otto, H.-H. *Helwig Arzneimittel. Ein Handbuch für Ärzte und Apotheker*, Bd. II, 6. Aufl.; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart, 1988; pp 43–44.
- [6] Hänsel, R.; Sticher, O. (Hrsg.) *Pharmakognosie – Phythopharmazie*, 9. Aufl.; Springer: Heidelberg, 2010; pp 151–154.
- [7] Goldmann, S. *Pharm. Unserer Zeit* **2005**, 34 (5), 366–373.
- [8] Nemec, K.; Greif, R. *Pharm. Unserer Zeit* **2005**, 34 (5), 412–416.
- [9] Ferszt, R.; Kanowski, S. *Drugs Today* **1998**, 34 (9), 767–776.
- [10] Eckert, A. *Pharm. Unserer Zeit* **2005**, 34 (5), 392–398.
- [11] Sunkel, C. E.; de Casa-Juana, M. F.; Santos, L.; Gómez, M. M.; Villarroya, M.;

- González-Morales, M. A.; Priego, J. G.; Ortega, M. P. *J. Med. Chem.* **1990**, *33* (12), 3205–3210.
- [12] Cooper, K.; Frey, M. J.; Parry, M. J.; Richardson, K.; Steele, J. *J. Med. Chem.* **1992**, *35* (17), 3115–3129.
- [13] Schellens, J. H. M.; Van de Vrie, W.; Loos, W. J.; Kolker, H. J.; Verweij, J.; Stoter, G.; Durante, N. M. C.; Eggermont, A. M. M. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1997**, *41* (1), 48–52.
- [14] Morshed, S. R. M. D.; Hashimoto, K.; Murotani, Y.; Kawase, M.; Shah, A.; Satoh, K.; Kukuchi, H.; Nishikawa, H.; Maki, J.; Sakagami, H. *Anticancer Res.* **2005**, *25* (3B), 2033–2038.
- [15] Lagu, B. *Drugs Future* **2001**, *26* (8), 757–765.
- [16] Gnad, F. *Dissertation*, Universität Regensburg, **2004**.
- [17] Sulzbach, R. A. *J. Organometal. Chem.* **1970**, *24* (2), 307–314.
- [18] Onaka, M.; Ohno, R.; Izumi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (6), 747–750.
- [19] Akiba, K.-Y.; Iseki, Y.; Wada, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23* (38), 3935–3936.
- [20] Mani, N. S.; Chen, P.; Jones, T. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (18), 6911–6914.
- [21] Bennasar, M.-L.; Juan, C.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (50), 9275–9278.
- [22] Bräckow, J. *Dissertation*, LMU München, **2006**.
- [23] Sperger, C. *Dissertation*, LMU München, **2007**.
- [24] Fleming, F. F.; Yao, L.; Ravikumar, P. C.; Funk, L.; Shook, B. C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (22), 7902–7917.
- [25] Peters, J.-U. *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, *7* (6), 579–595.
- [26] Fritzler, M.; Stirnberg, M.; Sisay, M. T.; Gütschow, M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, *10* (3), 294–322.

- [27] Gauthier, J. Y. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18 (3), 923–928.
- [28] Westerhoff, O.; Lützen, A.; Malson, W.; Kosten, M.; Martens, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 5, 508–513.
- [29] Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. *Amino Acids* **1996**, 11 (3–4), 259–268.
- [30] Enders, D.; Shilvock, J. P. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29 (5), 359–373.
- [31] Reprinted with permission from: Schmaunz, C. E.; Wanner, K. T. *Synthesis* **2011**, 3332–3342. Copyright 2011 Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.
- [32] Dumont, F. J. *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7 (7), 731–748.
- [33] Kahan, B. D.; Amardo, J. S. *Transplantation* **2001**, 72 (7), 1181–1193.
- [34] Matson, J. A.; Bush, J. A. *J. Antibiotics* **1989**, 42 (12), 1763–1767.
- [35] Copeland, T. D.; Wondrak, E. M.; Tozser, J.; Roberts, M. M.; Oroszlan, S. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1990**, 169 (1), 310–314.
- [36] Wu, W.-J.; Raleigh, D. P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63 (19), 6689–6698.
- [37] Formica, J. V.; Shatkin, A. J.; Katz, E. *J. Bacteriol.* **1968**, 95 (6), 2139–2150.
- [38] Jackson, D. Y.; Quan, C.; Artis, D. R.; Rawson, T.; Blackburn, B.; Struble, M.; Fitzgerald, G.; Chan, K.; Mullins, S.; Burnier, J. P.; Fairbrother, W. J. *J. Med. Chem.* **1997**, 40 (21), 3359–3368.
- [39] Ando, S.; Ikuhara, T.; Kamata, T.; Sasaki, Y.; Hisanaga, S.-I.; Kishimoto, T.; Ito, H.; Inagaki, M. *J. Biochem.* **1997**, 122 (2), 409–414.
- [40] Koster, A.; Fischer, K.-G.; Harder, S.; Mertzlufft, F. *Biologics: Targets & Therapy* **2007**, 1 (2), 105–112.
- [41] Leung, D.; Abbenante, G.; Fairlie, D. P. *J. Med. Chem.* **2000**, 43 (3), 305–341.
- [42] Hijikata-Okunomiya, A.; Tamao, Y.; Kikumoto, R.; Okamoto, S. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275 (25), 18995–18999.

- [43] Ornstein, P. L.; Schoepp, D. D.; Arnold, M. B.; Leander, J. D.; Lodge, D.; Paschal, J. W.; Elzey, T. *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (1), 90–97.
- [44] Skiles, J. W.; Giannousis, P. P.; Fales, K. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6* (8), 963–966.
- [45] Hutchison, A. J.; Williams, M.; Angst, C.; de Jesus, R.; Blanchard, L.; Jackson, R. H.; Wilusz, E. J.; Murphy, D. E.; Bernard, P. S.; Schneider, J.; Campbell, T.; Guida, W.; Sills, M. A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32* (9), 2171–2178.
- [46] Beaulieu, P. L.; Lavallée, P.; Abraham, A.; Anderson, P. C.; Boucher, C.; Bousquet, Y.; Duceppe, J.-S.; Gillard, J.; Gorys, V.; Grand-Maître, C.; Grenier, L.; Guidon, Y.; Guse, I.; Plamondon, L.; Soucy, F.; Valois, S.; Wernic, D.; Yoakim, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (11), 3440–3448.
- [47] Lamarre, D.; Croteau, G.; Wardrop, E.; Bourgon, L.; Thibeault, D.; Clouette, C.; Vaillancourt, M.; Cohen, E.; Pargellis, C.; Yoakim, C.; Anderson, P. C. *Antimicrob. Agents Ch.* **1997**, *41* (5), 965–971.
- [48] Escribano, J.; Pedreño, M. A.; García-Carmona, F.; Muñoz, R. *Phytochem. Analysis* **1998**, *9* (3), 124–127.
- [49] Gentile, C.; Tesoriere, L.; Allegra, M.; Livrea, M. A.; D'Alessio, P. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2004**, *1028*, 481–486.
- [50] Liu, D.; Acharya, H. P.; Yu, M.; Wang, J.; Yeh, V. S. C.; Kang, S.; Chiruta, C.; Jachak, S. M.; Clive, D. L. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (19), 7417–7428.
- [51] Vartak, A. P.; Dwoskin, L. P.; Crooks, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (44), 6330–6333.
- [52] Baliah, V. *Chem. Rev.* **1983**, *83* (4), 379–423.
- [53] Bonin, M.; Chiaroni, A.; Riche, C.; Beloeil, J.-C.; Grierson, D. S.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (3), 382–385.
- [54] Ereemeeva, L. M.; Bratchikova, A. I.; Kaminskii, V. A.; Tilichenko, M. N. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1979**, *15* (9), 1010–1013.

- [55] Putkonen, T.; Valkonen, E.; Tolvanen, A.; Jokela, R. *Tetrahedron* **2002**, *58* (39), 7869–7873.
- [56] Mitch, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (52), 6831–6834.
- [57] Bonjoch, J.; Casamitjana, N.; Bosch, J. *Tetrahedron* **1988**, *44* (6), 1735–1741.
- [58] Sugg, E. E.; Portoghese, P. S. *J. Med. Chem.* **1986**, *29* (10), 2028–2033.
- [59] Hughes, F.; Grossman, R. B. *Org. Lett.* **2001**, *3* (18), 2911–2914.
- [60] Nukui, S.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (31), 4965–4968.
- [61] Comins, D. L.; Higuchi, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3* (42), doi: 10.1186/1860-5397-3-42.
- [62] Grigg, R.; Sridharan, V.; Stevenson, P.; Sukirthalingam, S.; Worakun, T. *Tetrahedron* **1990**, *46* (11), 4003–4018.
- [63] Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (6), 793–796.
- [64] Mangeney, P.; Pays, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (30), 5719–5722.
- [65] Wada, Y.; Nishida, N.; Kurono, N.; Ohkuma, T.; Orito, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *26*, 4320–4327.
- [66] Popik, P.; Layer, R. T.; Skolnick, P. *Pharmacol. Rev.* **1995**, *47* (2), 235–253.
- [67] Levi, M. S.; Borne, R. F. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9* (20), 1807–1818.
- [68] Khan, M. O. F.; Levi, M. S.; Clark, C. R.; Ablorderrey, S. Y.; Law, S.-J.; Wilson, N. H.; Borne, R. F. In *Studies in Natural Product Chemistry*; Rahman, A.-U., Ed.; Elsevier Science: Amsterdam, 2008; Vol. 34, pp 753–788.
- [69] Graham, P. M.; Delafuente, D. A.; Liu, W.; Myers, W. H.; Sabat, M.; Harman, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (30), 10568–10572.
- [70] Passarella, D.; Favia, R.; Giardini, A.; Lesma, G.; Martinelli, M.; Silvani, A.;

- Danieli, B.; Efange, S. M.; Mash, D. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11* (3), 1007–1014.
- [71] Okamura, H.; Nagaike, H.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (43), 8317–8321.
- [72] Nakano, H.; Tomisawa, H.; Hongo, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, *24*, 1775–1776.
- [73] Maia, A. A.; Freitas-Gil, R. P.; Gil, L. F.; Marazano, C. *Org. Lett. Chem.* **2004**, *1* (2), 168–170.
- [74] Reding, M. T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **1999**, *1* (7), 973–976.
- [75] Takenaka, N.; Huang, Y.; Rawal, V. H. *Tetrahedron* **2002**, *58* (41), 8299–8305.
- [76] Matsumura, Y.; Nakamura, Y.; Maki, T.; Onomura, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (40), 7685–7689.
- [77] Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Downey, C. W. *Org. Lett.* **2001**, *3* (19), 3009–3012.
- [78] Lamy-Schelkens, H.; Giomi, D.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (43), 5887–5890.
- [79] Craig, D.; Schaefgen, L.; Tyler, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70* (4), 1624–1629.
- [80] Craig, D.; Kuder, A. K.; Efroymsen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72* (11), 5236–5238.
- [81] Hartman, G. D.; Halczenko, W.; Phillips, B. T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (14), 2427–2431.
- [82] Hartman, G. D.; Phillips, B. T.; Halczenko, W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (14), 2423–2427.
- [83] Hartman, G. D.; Halczenko, W.; Phillips, B. T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (2), 142–148.

- [84] Hartman, G. D.; Phillips, B. T.; Halczenko, W. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (6), 1136–1139.
- [85] Hartman, G. D.; Phillips, B. T.; Halczenko, W.; Pitzenberger, S. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (17), 4134–4137.
- [86] Bosch, J.; Bonjoch, J. *Heterocycles* **1980**, *14* (4), 505–529.
- [87] Palmer, D. C.; Strauss, M. J. *Chem. Rev.* **1977**, *77* (1), 1–36.
- [88] Carroll, F. I.; Melvin, M. S.; Nuckols, M. C.; Mascarella, S. W.; Navarro, H. A.; Thomas, J. B. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (5), 1781–1791.
- [89] Kim, I. J.; Dersch, C. M.; Rothmann, R. B.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12* (16), 4543–4550.
- [90] Thomas, J. B.; Zhand, L.; Navarro, H. A.; Carroll, F. I. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (18), 5597–5609.
- [91] Latshaw, W. E.; MacDonnell, D. R. *J. Pharm. Sci.* **1961**, *50* (9), 792–797.
- [92] Englberger, W.; Sattlegger, M.; Przewosny, M. WO 9,965,485, **1999**.
- [93] Yokoyama, N.; Almaula, P. I.; Block, F. B.; Granat, F. R.; Gottfried, N.; Hill, R. T.; McMahon, E. H.; Munch, W. F.; Rachlin, H.; Saelens, J. K.; Siegel, M. G.; Tomaselli, H. C.; Clarke, F. H. *J. Med. Chem.* **1979**, *22* (5), 537–553.
- [94] Bosch, J.; Canals, J.; Granados, R. *J. Heterocyclic Chem.* **1975**, *12* (6), 1117–1121.
- [95] Khartulyari, A. S.; Maier, M. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2*, 317–324.
- [96] Reprinted with permission from: Schmaunz, C. E.; Pabel, J.; Wanner, K. T. *Synthesis* **2010**, 2147–2160. Copyright 2010 Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.
- [97] Mitsunashi, K.; Shiotani, S.; Oh-Uchi, R.; Shiraki, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17* (3), 434–453.
- [98] Kometani, T.; Shiotani, S. *J. Med. Chem.* **1978**, *21* (11), 1105–1110.

- [99] Bosch, J.; Bonjoch, J.; Diez, A.; Linares, A.; Moral, M.; Rubiralta, M. *Tetrahedron* **1985**, *41* (9), 1753–1762.
- [100] Bosch, J.; Rubiralta, M.; Moral, M.; Ariño, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, 1533–1539.
- [101] Klegraf, E.; Knauer, S.; Kunz, H. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2006**, *45* (16), 2623–2626.
- [102] Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52* (30), 10113–10130.
- [103] Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, 2nd ed.; Elsevier Science: Amsterdam, 2007; Vol. 26, pp 16–17.
- [104] Comins, D. L.; Saha, J. K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (26), 9623–9624.
- [105] Laue, T.; Plagens, A. *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*, 3. Aufl.; Teubner: Stuttgart, 1998; pp 172–175.
- [106] Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, 3. Aufl.; Springer: Heidelberg, 2007; pp 718–724.
- [107] Reetz, M. T.; Westermann, E. *Angew. Chem.* **2000**, *112* (1), 170–173.
- [108] Link, J. T. *The Intramolecular Heck Reaction*. In: *Organic Reactions*; Wiley, Hoboken: New Jersey, 2002; Vol. 60, pp 202–206.
- [109] Cacchi, S. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62* (4), 713–722.
- [110] Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. *Organische Chemie*, 4. Aufl.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp 152–153.
- [111] Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4th ed.; VCH: Weinheim, 2011; pp 192–206.
- [112] Lei, A.; Chen, M.; He, M.; Zhang, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *19*, 4343–4347.
- [113] Hesse, M.; Maier, H.; Zeeh, B. *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Aufl.; Thieme: Stuttgart, 1995; pp 104–106.

- [114] Stille, J. K.; Becker, Y. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (11), 2139–2145.
- [115] Wanner, K. T.; Kärtner, A.; Wadenstorfer, E. *Heterocycles* **1988**, *27* (11), 2549–2556.
- [116] Todt, K.; Paulsen, H. *Anal. Bioanal. Chem.* **1968**, *235*, 29–37.
- [117] Pinto, B. M.; Szarek, W. A. *Org. Magn. Res.* **1984**, *22* (11), 676–692.
- [118] Shiao, M.-J.; Chia, W.-L. *Synth. Commun.* **1991**, *21* (3), 401–406.
- [119] Wakefield, B. J. *Organomagnesium Methods in Organic Synthesis*; Academic Press: New York, 1995; pp 65–67.
- [120] Yong, K. H.; Taylor, N. J.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2002**, *4* (21), 3553–3556.
- [121] Ágai, B.; Proszenyák, A.; Tárkányi, G.; Vida, L.; Faigl, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *17*, 3623–3632.
- [122] Kalashnikov, V. V.; Tomilova, L. G. *Mendeleev Commun.* **2007**, *17* (6), 343–344.
- [123] Gompper, R. *Chem. Ber.* **1960**, *93* (1), 187–197.
- [124] Kühnel, E.; Laffan, D. D. P.; Lloyd-Jones, G. C.; Martínez del Campo, T.; Shepperson, I. R.; Slaughter, J. L. *Angew. Chem.* **2007**, *119* (37), 7205–7208.